

Departement für Nutztiere, Klinik für Fortpflanzungsmedizin
der Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich
Direktion ad interim: Prof. Dr. Dr. h.c. U. Braun

Abteilung für Kleintierfortpflanzung
Leitung: PD Dr. I. M. Reichler

**Wirksamkeit von Deslorelinazetat zur Läufigkeitsunterdrückung der Hündin:
Eine retrospektive Analyse von 102 Fällen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Julia Palm

Tierärztin

von Berlin, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. Iris Margaret Reichler, Referentin

Prof. Dr. Thomas Alexander Lutz, Korreferent

Zürich 2011

Meiner Mutter gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	1
Zusammenfassung	2
Summary	3
1. Einleitung	4
2. Literaturübersicht.....	6
2.1 Wirkungsmechanismus von GnRH	6
2.2 Einsatz von GnRH-Agonisten beim Hund	7
2.2.1 Läufigkeitsinduktion	7
2.2.2 hormonelle Kastration der Hündin	9
2.2.3 hormonelle Kastration des Rüden.....	13
2.2.4 weitere Indikationen	15
2.3 Einsatz von GnRH-Agonisten bei anderen Spezies	17
3. Tiere und Methoden	21
4. Resultate	24
5. Diskussion	41
6. Referenzen.....	58
7. Anhang.....	69
8. Lebenslauf	
9. Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis:

BE	Behandlungserfolg
BID	zweimal täglich (bis in die)
BPH	benigne Prostatahyperplasie
DA	Deslorelinazetat
DL	Dauerläufigkeit
eCG	equines Choriongonadotropin
FSH	follikelstimulierendes Hormon
geg.	gegenüber
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
HI	Harninkontinenz
hCG	humanes Choriongonadotropin
iL	induzierte Läufigkeit
J	Jahr(e)
LH	luteinisierendes Hormon
LK	Läufigkeit
LKI	Läufigkeitsintervall
M	Metropathie
MA	Megestrolazetat
Mo	Monat(e)
o.A.	ohne Angabe
S	Scheinträchtigkeit
Tab.	Tabelle
Wo	Woche(n)

Zusammenfassung

Die am häufigsten praktizierte Methode zur Unterdrückung der Läufigkeit der Hündin ist die chirurgische Kastration. Wegen unerwünschter Nebenwirkungen nimmt die Nachfrage nach einer reversiblen Alternative jedoch zu. Der bei Rüden erfolgreich zur Erzielung einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit eingesetzte GnRH-Agonist Deslorelinazetat (DA, Suprelorin[®]) wird zunehmend häufiger in der Praxis auf die Hündin umgewidmet. Anhand eines Fragebogens für Tierarzt und Tierbesitzer wurden der Behandlungserfolg sowie auftretende Nebenwirkungen retrospektiv von 102 Hündinnen, die mit DA zur Läufigkeitsunterdrückung behandelt wurden, erfasst und ausgewertet. Der gewünschte Effekt der Behandlung, die Unterdrückung des Östrus ohne Auftreten einer Metropathie (M), wurde bei 48% erzielt. 35% zeigten im Anschluss an die Behandlung eine induzierte Läufigkeit (iL), 11% eine Dauerläufigkeit (DL) und 16% eine M. Ein vor der Implantation gemessener Progesteronwert > 5 ng/ml reduzierte das Risiko für iL oder DL nicht. Mit zunehmendem Alter stieg das Risiko für iL, DL und M. Ein deutlicher Zusammenhang bestand zwischen DL und M. Weitere Nebenwirkungen waren Scheinträchtigkeit (31%), Fellveränderungen (28%), eine Körpergewichtszunahme (27%), Harninkontinenz (HI) (5%) und Verhaltensveränderungen (54%). Vor allem für jüngere Hündinnen mit hohem HI-Risiko bietet die DA-Behandlung Vorteile gegenüber der Kastration. Die Aufklärung der Besitzer über mögliche Nebenwirkungen insbesondere über M ist essenziell.

Summary

Surgical neutering is the most common method used for oestrus suppression in bitches. Due to unwanted side effects, there is an increasing demand for reversible alternatives. The GnRH-agonist Deslorelin acetate (DA, Suprelorin[®]) is successfully used to achieve a transient infertility in male dogs and is increasingly used off-label for bitches in private practice. A retrospective study, based on an owner and private practitioner questionnaire, was performed on 102 female dogs treated with DA for oestrus suppression. Data on the success of treatment and side effects were collected and analysed. The desired effect of the treatment, the suppression of oestrus without the occurrence of metropathy (M), was achieved in 48% of cases. After treatment 35% of the dogs had clinical signs of induced oestrus (iL), 11% showed a persistent heat (DL) and 16% developed an M. The confirmed pre-treatment plasma progesterone concentration of > 5 ng/ml did not reduce the risk of iL or DL. With increasing age the risk of iL, DL and M was increased. There was a significant relationship between DL and M. Other reported side effects were pseudopregnancy (31%), coat changes (28%), increase in body weight (27%), urinary incontinence (5%) and behavioural changes (54%). Especially in young bitches with a high risk of urinary incontinence the treatment with DA offers advantages over surgical neutering. Informing the owner of possible side effects, in particular metropathy, is essential.

1. Einleitung

Der Sexualzyklus der Hündin wird nach verhaltensbiologischen, morphologischen und hormonellen Kriterien in Proöstrus, Östrus, Metöstrus und Anöstrus eingeteilt und als asaisonal-monöstrisch beschrieben. Abgesehen von rassespezifischen und individuellen Besonderheiten kann man bei der Hündin üblicherweise zwei Zyklusabläufe pro Jahr beobachten. Die Läufigkeit der Hündin wird von dem Hundebesitzer im Allgemeinen als unangenehm empfunden. Die Veränderung im Verhalten, der Vaginalausfluss und die Empfängnisbereitschaft erfordern ein besonderes Management im Zusammenleben mit der Hündin. Diese Umstände führen oft zum Wunsch des Besitzers nach Läufigkeitsunterbindung, welche durch verschiedene Methoden erzielt werden kann.

Eine der am häufigsten praktizierten Methoden ist die chirurgische Kastration, bei der entweder nur die Eierstöcke (Ovariectomie) oder zusätzlich die Gebärmutter (Ovariohysterektomie) entfernt werden. Dieser Eingriff ist invasiv, benötigt eine Allgemeinanästhesie und beinhaltet daher stets ein Restrisiko für den Patienten. Harninkontinenz ist eine der bedeutendsten Nebenwirkungen der Gonadektomie und tritt nach Kastration mit einer Inzidenz von 20%, bei der Boxerhündin sogar von bis zu 65% auf ¹. Weitere Risikorassen sind Dobermann, Rottweiler, Bobtail und Riesenschnauzer ². Als unerwünschte Kastrationsfolge werden auch Fellveränderungen wie eine Zunahme der Wollhaare oder Alopezien im Flankenbereich gesehen ³⁻⁵. Die Gonadektomie scheint ebenfalls Obesitas ⁶, die Ruptur des vorderen Kreuzbandes ⁷ und Hüftgelenksdysplasie ⁸ zu begünstigen. Über eine kastrationsbedingte Veränderung im Verhalten wird häufig diskutiert ⁹. Da die Kastration irreversibel ist, sind Nebenwirkungen besonders unangenehm. Darüber hinaus ist aus zuchthygienischen Gründen meist eine reversible Reproduktionskontrolle gefragt, da so eine breitere Zuchtbasis in der Rassezucht ermöglicht wird.

Eine reversible und weniger invasive Methode stellt die Therapie mit Progestagenen dar. Auch sie ist jedoch mit Nebenwirkungen behaftet. So kann eine langfristige Behandlung mit Medroxyprogesteronazetat oder Proligeston wegen ihrer glukokortikoiden Eigenschaften zu Endokrinopathien wie Diabetes mellitus oder Cushing-Syndrom führen ¹⁰. Darüber hinaus wird durch die Gestagenbehandlung die Inzidenz für die Entstehung von Mammatumoren erhöht ¹¹. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind

Metropathien wie glandulärzystische Endometriumhyperplasie, Mukometra und Pyometra ^{12,13}. Andere Behandlungsansätze wie u.a. die Immunisierung gegen LH oder der Einsatz von Androgenen haben sich bisher nicht als Alternativen bewährt, da bisher keine Vakzine zur Verfügung steht bzw. die Virilisierung unerwünscht ist. Die Nachfrage nach einer reversiblen konservativen Methode zur Läufigkeitsunterdrückung mit wenigen unerwünschten Nebenwirkungen ist demzufolge sehr gross.

Vielversprechend zeigt sich bislang die Anwendung von GnRH-Agonisten. Diese führen initial zu einem Anstieg der Gonadotropine, bewirken aber bei Langzeitapplikation über eine Downregulation der GnRH-Rezeptoren eine reversible Hemmung der Reproduktionskaskade ¹⁴. Sie unterscheiden sich vom nativen GnRH-Molekül in der Aminosäuresequenz, wodurch sie eine höhere Potenz und eine längere Halbwertszeit aufweisen. Sie werden durch gastrointestinale Peptidasen abgebaut und sind somit nur für die parenterale Applikation geeignet ¹⁵. In Form von osmotischen Mini-Pumpen oder täglichen subkutanen Infusionen der GnRH-Agonisten Nafarelinazetat und Ethylamid konnte bereits in den 80er Jahren die antifertile Wirkung bei der Hündin experimentell nachgewiesen werden ^{16,17}. Eine klinische Relevanz erhielten die GnRH-Agonisten jedoch erst mit der Entwicklung von Depotpräparaten, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freisetzen. Auf diese Weise können dem Tier und dem Tierbesitzer häufige Behandlungen erspart werden. Ein derzeit in der Schweiz erhältliches Implantat ist das von der Virbac AG vertriebene Suprelorin[®], das den GnRH-Agonisten Deslorelinazetat (DA) enthält. Es ist für die Erzielung einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit bei gesunden, nicht kastrierten, geschlechtsreifen Rüden zugelassen, wird aber im Off-Label-Use von vielen Praktikern auch für die Läufigkeitsunterdrückung der Hündin eingesetzt. Nach einmaliger Implantation konnte in einer experimentellen Studie das Interöstrusintervall von 30 Mischlingshündinnen auf bis zu 27 Monate verlängert werden ¹⁴. Einzig unerwünschter Effekt von GnRH-Agonisten, die in der Absicht der Hemmung der Reproduktionskaskade eingesetzt wurden, war in einzelnen Fällen ein induzierter Östrus ¹⁴, vermutlich bedingt durch den initialen Anstieg der Gonadotropine ¹⁶.

Ziel dieser Studie war es, anhand der Befragung von Besitzern und Tierärzten zu erwünschten und unerwünschten Nebenwirkungen, die Wirksamkeit von Suprelorin[®] zur Läufigkeitsunterdrückung der Hündin retrospektiv zu erfassen.

2. Literaturübersicht

2.1 Wirkungsmechanismus von GnRH

Das Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) ist ein Dekapeptid, dessen Struktur erstmals 1971 beim Säugetier aufgeklärt wurde¹⁸. Es wird in den Neuronen des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis im Hypothalamus synthetisiert und in der Eminentia mediana gespeichert. Von dort gelangt es pulsatil über die hypophysären Portalgefäße in die Adenohypophyse¹⁹. GnRH wirkt spezifisch auf die Synthese und Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und ist somit der hormonellen Reproduktionskaskade übergeordnet. Die Bildung und Freisetzung von GnRH wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Eine wichtige Regulation erfolgt durch die Rückkopplungsmechanismen in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Die gonadalen Sexualsteroiden wirken in Abhängigkeit von der Konzentration sowohl positiv als auch negativ auf die Ausschüttung von GnRH und damit auf die Freisetzung der Gonadotropine. Die Gonadotropine können oberhalb eines Schwellenwertes über einen negativen Feedbackmechanismus die GnRH-Freisetzung hemmen. Darüber hinaus ist GnRH in der Lage, über Rezeptoren seine Wirkung selbst zu regulieren. So führt ein geringer Anstieg in der GnRH-Plasmakonzentration zur Erhöhung der Anzahl von GnRH-Rezeptoren auf der Plasmamembran der gonadotropen Zellen und stimuliert somit die Gonadotropin-Freisetzung und ihre daraus resultierende Wirkung auf den Reproduktionstrakt. Dagegen führt eine Dauerfreisetzung von GnRH, die nicht der endogenen pulsatilen Ausschüttung entspricht, zu einer verminderten Rezeptorendichte^{20,21}. Diese Downregulation führt zur reversiblen Desensibilisierung der Hypophyse und hemmt somit die Reproduktionskaskade.

Auf Grund dieses Wirkungsmechanismus können GnRH-Agonisten bei den meisten Spezies in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer sowohl einen profertilen als auch einen antifertilen Effekt entfalten. Der Einsatz kurzwirksamer Präparate kann somit bei weiblichen Tieren zur Induktion eines Östrus führen, die Anwendung langwirksamer Agonisten dagegen zu einer reversiblen Unterdrückung der Reproduktionsfunktion.

2.2 Einsatz von GnRH-Agonisten beim Hund

2.2.1 Läufigkeitsinduktion

Das Interöstrus-Intervall wird definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn einer Proöstrusphase bis zum Beginn der nächsten Proöstrusphase und umfasst bei der Hündin durchschnittlich 31 Wochen^{22,23}. Dies führt dazu, dass Hündinnen sich nur ein- bis zweimal pro Jahr fortpflanzen können. Zusätzlich können verpasste Deckgelegenheiten, das Ausbleiben der Konzeption oder die Nichtverfügbarkeit des Deckrüden zum Zeitpunkt des optimalen Decktermins die Weiterzucht erschweren²³. Eine medizinische Indikation zur Östrusinduktion liegt bei Bestehen einer primären oder sekundären Anöstrie vor. Weiterhin kann eine Synchronisation der Zyklen von Hündinnen, zum Beispiel für Embryotransfer oder Versuchstiermanagement, erforderlich sein. Auf Grund dieser Vielzahl von Indikationen ist es nachvollziehbar, dass in der Literatur bereits mehr als 60 Methoden zur Läufigkeitsinduktion bei der Hündin beschrieben wurden²³.

Der physiologische Mechanismus, der den Proöstrus einleitet und somit zum Ende der anöstrischen Phase führt, ist bisher noch nicht genau geklärt. Die Gonadotropine spielen dabei aber wahrscheinlich eine wichtige Rolle, da gegen Ende des Anöstrus die Frequenz von LH-Peaks mit hohen Amplituden zunimmt²⁴. Zudem kann mittels LH oder FSH eine Läufigkeit bei der Hündin ausgelöst werden²⁵.

Da GnRH die Gonadotropinausschüttung bewirkt, induziert auch die Gabe von GnRH oder seinen Agonisten bei einer intakten Hypophysen-Gonaden-Achse einen Östrus. So führte die pulsatile intravenöse Applikation von GnRH im Abstand von 90 Minuten über 6-12 oder 11-13 Tage experimentell bei 37.5% respektive 87.5% der anöstrischen Beagle-Hündinnen zu einem fertilen Östrus^{26,27}. Eine pulsatile Applikation ist für die Östrusinduktion nicht zwingend, da auch nach 14-tägiger kontinuierlicher subkutaner Infusion des GnRH-Agonisten Lutrelin 21 von 24 anöstrischen Beagle-Hündinnen einen nachfolgenden Proöstrus zeigten²⁸. Eine Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit zeigte sich nach Gabe von natürlichem GnRH in unterschiedlichen Dosierungen. Die Dosiserhöhung von < 85 ng/kg über 85-270 ng/kg auf > 280 ng/kg bewirkte mit steigender Erfolgsrate das Auftreten von Proöstrus (33%, 80% bzw. 100%), Östrus (25%, 50% bzw. 92%),

Ovulation (8%, 42% bzw. 84%) und Trächtigkeit (8%, 33% bzw. 58%)²⁹. Problematisch bei der Dosisfindung ist, dass einerseits ausreichend GnRH für den initialen Anstieg von FSH und LH benötigt wird, andererseits aber eine Downregulation des präovulatorischen LH-Peaks und somit das Ausbleiben der Ovulation vermieden werden muss. Die besten Resultate einer Studie wurden mit einer Dosis von 0.6 µg/kg/d des GnRH-Agonisten Lutrelin erzielt. Die 12-tägige subkutane kontinuierliche Infusion führte bei allen sechs behandelten Beagle-Hündinnen zu einem fertilen Östrus³⁰.

Der Aufwand und die Kosten von Behandlungsprotokollen mit kurzwirksamen GnRH-Agonisten, die mehrmalige Injektionen, kontinuierliche Infusion oder chirurgisch implantierte osmotische Minipumpen erfordern, beschränkten deren Einsatz auf die experimentelle Forschung. Mit der Entwicklung von Implantaten wie Suprelorin®, Ovuplant® oder Gonazon®, die einen GnRH-Agonisten nach einmaliger Implantation über einen Dosis-abhängigen Zeitraum freisetzen, konnte der Einsatz jedoch auch auf den klinischen Sektor ausgeweitet werden. Kutzler et al. verabreichten acht anöstrischen Hündinnen ein 2.1 mg DA enthaltendes Implantat (Ovuplant®), welches für die Ovulationsinduktion der Stute entwickelt wurde, subkutan zwischen die Schulterblätter. Alle Hündinnen zeigten innerhalb von 2-9 Tagen einen Proöstrus. Eine nachfolgend bestehende Trächtigkeit konnte bei drei Hündinnen nachgewiesen werden, jedoch abortierten zwei der Hündinnen 30 und 44 Tage nach Metöstrusbeginn. Als Ursache für den Abort wurde eine verlängerte Wirkstofffreisetzung, über den vorgesehenen Zeitraum von 48 Stunden hinaus, mit einer folgenden Downregulation der GnRH-Rezeptoren und daraus resultierendem Lutealversagen angenommen³¹. Um diesen Effekt zu vermeiden, wurden die Implantate in darauffolgenden Studien am ersten Tag des Proöstrus³², kurz nach dem präovulatorischen LH-Peak³³ oder zum Zeitpunkt der Ovulation³⁴ wieder entfernt. Trotz Implantatentfernung kam es jedoch bei vier von sieben Hündinnen zu einer frühzeitigen Lutealinsuffizienz mit nachfolgendem Abort³³. Eine Supplementierung mit Progesteron kann demnach erforderlich sein³⁴. Statt der interskapulären Region kann die Vestibulumschleimhaut der Schamlippen³³, die Region medial am Bein³² oder die Umbilikalregion³⁴ als Lokalisation für die Implantation gewählt werden, um ein schwerkraftbedingtes Wandern des Implantates zu unterbinden und somit das Implantat einfach wieder auffinden und entfernen zu können. Ob die Lokalisation einen Einfluss auf die Wirkstoffresorption, die Östrusinduktion oder die Fruchtbarkeit hat, wurde in einer

kürzlich publizierten Studie untersucht ³³. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirkstoffkonzentration im Serum, in den Intervallen bis zum Einsatz von Proöstrus, LH-Peak und Diöstrus oder in der Trächtigkeitsrate. Die Konzeptionsrate, definiert als Anzahl der Föten dividiert durch die Anzahl der Gelbkörper, war jedoch mit 51% signifikant niedriger in der subkutan interskapulär als in der vestibulär implantierten Gruppe (86.6%).

Das Zyklusstadium zum Zeitpunkt der Behandlung hat einen bedeutenden Einfluss auf die Trächtigkeitsrate. Eine zur Luteolyse führende Behandlung mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ im Diöstrus mit anschliessender DA-Behandlung induziert zwar einen Östrus, führt jedoch nur in Einzelfällen zu einer Trächtigkeit. Nur eine der 15 nach diesem Protokoll behandelten Hündinnen wurde trächtig und resorbierte ihren einzigen Fetus ³⁵. Als Ursachen wurden ein beeinträchtigter Gametentransport, sowie eine ungenügende Uterusinvolution in dieser Zyklusphase diskutiert.

Wird mit dem Ziel eines Zuchteinsatzes im Anöstrus eine Läufigkeit mit GnRH induziert, so ist es für die klinische Anwendung wichtig zu berücksichtigen, dass sich diese von der normal zyklischer Hündinnen unterscheidet ³³. Die Zeitspanne von Beginn des Proöstrus bis zur Ovulation ist bei Hündinnen mit induziertem Östrus (8.2d) kürzer als bei normal zyklischen Hündinnen (11d) ³². Klinikern sollte dieser Unterschied bewusst sein, um durch engmaschige Untersuchungen den optimalen Decktermin nicht zu verpassen ³³.

2.2.2 hormonelle Kastration der Hündin

Der Einsatz von GnRH und seinen Agonisten zur Läufigkeitsunterdrückung der Hündin ist bereits vielfach in der Literatur beschrieben. Die Behandlung mit 32 µg Nafarelinazetat pro Tag verabreicht über 18 Monate führte über den gesamten Behandlungszeitraum und bis zu 18 Wochen darüber hinaus zur Läufigkeitsunterdrückung ¹⁶. Auch Depotpräparate wie das Azagly-Nafarelin enthaltende Gonazon[®] und DA freisetzende Implantate erreichten eine Unterdrückung des Östrus über einen Zeitraum von 12 ³⁶ bis 27 Monaten ¹⁴.

Die Läufigkeitsunterdrückung scheint komplett reversibel zu sein. Nach Entfernung des Gonazon[®]-Implantates zeigten alle sechs behandelten Hündinnen nach 12-129 Tagen einen wiederkehrenden Zyklus ³⁶. Auch die Fertilität nach der Behandlung mit GnRH-

Agonisten konnte bewiesen werden, da Hündinnen nach Behandlung mit Nafarelin oder Deslorelin im nachfolgenden Zyklus Welpen warfen ^{14,16}.

Werden Hündinnen mit GnRH oder seinen Agonisten behandelt, kann jedoch in Folge ein induzierter Östrus auftreten ³⁶. Dieser Effekt resultiert aus der initialen Stimulation der Gonadotropine, die der Downregulation und damit der hemmenden Wirkung vorausgeht ¹⁶. Diese unerwünschte Wirkung scheint bei Anwendung im Metöstrus durch die körpereigene Progesteronsekretion unterdrückt zu werden ¹⁴. Keine der metöstrischen Hündinnen, die eine Serumprogesteronkonzentration oberhalb von 5 ng/ml zeigte, wurde nach Implantation läufig. Dagegen zeigten alle im Anöstrus behandelten Hündinnen vier bis acht Tage nach Implantation eine induzierte Läufigkeit. Die Höhe des Progesteronspiegels zum Zeitpunkt der Behandlung scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen, da metöstrische Hündinnen, welche bei Serumprogesteronwerten unterhalb von 5 ng/ml implantiert wurden, nachfolgend Läufigkeitssymptome zeigten ¹⁴. Aufgrund dieser Ergebnisse verabreichten Wright et al. peroral Gestagene, um die Induktion des Östrus nach Implantation von Deslorelin (6 mg) zu verhindern. Anöstrische Mischlingshündinnen erhielten ab zwei Wochen vor bis eine Woche nach Implantation 1 mg oder 2 mg Megestrolazetat (MA) pro Kilogramm täglich. Als Kontrolltiere dienten nur mit DA behandelte Tiere. Ein induzierter Östrus wurde bei allen nur mit DA und bei vier von 10 mit 1 mg MA/kg/d behandelten Hündinnen beobachtet, wohingegen keine der mit 2 mg MA/kg/d behandelten Hündinnen Läufigkeitsanzeichen zeigte. Die Gestagenbehandlung verhinderte somit einen GnRH-induzierten Östrus ³⁷. Ein Behandlungserfolg wurde auch in einer weiteren Studie mit 10 mg DA enthaltenden Implantaten durch die Verabreichung von 2 mg MA/kg über nur acht Tage erzielt. Dabei war die vier Tage vor Implantation begonnene Behandlung effektiver als die drei Tage später begonnene. Im ersten Fall zeigten nur 10% der Hündinnen Läufigkeitsanzeichen, beim späteren Behandlungsbeginn dagegen 50% ³⁸. Schlechtere Ergebnisse präsentierten Sung et al. nach Anwendung eines ähnlichen Behandlungsprotokolls mit 2 mg MA/kg/d verabreicht ab sieben Tage vor bis sechs Tage nach Implantation von 4.7 mg DA. Vier von fünf im Anöstrus behandelte Windhündinnen wurden trotz Gestagentherapie läufig, wohingegen in der Kontrollgruppe ohne Gestagenbehandlung nur vier von zehn nachfolgend eine induzierte Läufigkeit zeigten ³⁹. Bei den mit Gestagenen behandelten Hündinnen wurde trotz erniedrigter initialer LH-Antwort eine

höhere Östrogenkonzentration als bei den Kontrolltieren gemessen. Daher könnte als Ursache für das Versagen eine erhöhte Sensibilität des Ovars für Gonadotropine in Frage kommen ³⁹. Bereits bei anderen Spezies wurde beschrieben, dass Gestagene einen DA-induzierten Östrus nicht verhindern können ⁴⁰.

Mit dem Ziel, den initialen „Flare-up“-Effekt von GnRH-Agonisten zu unterbinden, wurden in anderen Studien an Stelle von Gestagenen GnRH-Antagonisten eingesetzt ^{41,42}. GnRH-Antagonisten hemmen kompetitiv die GnRH-Rezeptoren und führen somit zur sofortigen Blockade der Hypophysen-Gonaden-Achse ⁴³. Eine Behandlung mit dem GnRH-Antagonisten Acyline im Proöstrus unterbricht nach rund drei Tagen den Zyklus der Hündin. Die Ovulation bleibt aus. Die Unterbrechung dauert jedoch nur rund drei Wochen, bevor ein neuer Zyklus einsetzt ⁴⁴. Die Kombination eines kurzwirksamen GnRH-Antagonisten mit einem langwirksamen GnRH-Agonisten verhinderte beim Menschen die verstärkte Gonadotropinsekretion zu Beginn der Behandlung mit Agonisten ⁴⁵. Bei der Hündin konnte durch die kombinierte Behandlung mit DA und Acyline im Anöstrus ein nachfolgender Östrus nicht verhindert, sondern nur verzögert werden ⁴². In einer anderen Studie wurde durch die kombinierte Behandlung bei drei von 12 Hündinnen die Östrusinduktion verhindert. Bei den anderen neun Hündinnen wurde die Östrusinduktion nur um fünf Tage verzögert ⁴¹. Die Hypophyse scheint folglich bei Ende der antagonistischen Hemmwirkung noch sensibel für eine agonistische Stimulation gewesen zu sein ⁴¹.

Bei präpubertären Hündinnen wurde die Wirksamkeit von langwirksamen GnRH-Agonisten zur Verschiebung der Geschlechtsreife in zwei Studien untersucht ^{46,47}. In einer dieser Studien wurden Hündinnen im Alter von vier oder sieben Monaten mit einem 9.4 mg DA enthaltenden Implantat behandelt. Während keines der vier Monate alten Tiere innerhalb des Beobachtungsintervalls von 36 Wochen Pubertätsanzeichen zeigte, wurden alle sieben Monate alten Tiere innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Implantation läufig ⁴⁷. Das Ausbleiben des induzierten Östrus bei vier Monate alten Hündinnen könnte durch unausgereifte Ovarien, eine unreife Hypothalamus-Hypophysen-Achse oder einer Kombination aus beiden Gegebenheiten bedingt sein ⁴⁶. In der zweiten Studie wurde Gonazon® (18.5 mg Azagly-Nafarelin) oder ein Plazebo bei 20 Hündinnen im Alter von vier bis fünf Monaten subkutan in der Nabelregion implantiert.

Nach einem Jahr wurden die Implantate wieder entfernt. Die Kontrolltiere kamen mit einem mittleren Alter von 11.9 Monaten in die Pubertät, wohingegen die mit Gonazon® implantierten Hunde keine Östrusanzeichen unter der Implantatwirkung zeigten. Die Läufigkeit setzte ein bis 14 Monate nach Implantatentfernung ein, wobei drei Hündinnen erst nach Behandlung mit equinem und humanem Choriongonadotropin (eCG/hCG) die Pubertät in diesem Zeitraum erreichten. Die mit Gonazon® behandelten Hündinnen zeigten somit ein mittleres Alter von 25.5 Monaten bei Eintritt der Geschlechtsreife. Weder das Körpergewicht noch das Wachstum scheinen durch die Behandlung mit Gonazon® beeinträchtigt zu werden ⁴⁶. Obwohl die Erholungsphase nach Wirkung der GnRH-Agonisten bei präpubertären Hündinnen länger zu sein scheint als bei adulten Tieren ⁴⁶, konnte die Reversibilität der Behandlung in beiden Studien gezeigt werden. Neben der Verschiebung der Pubertät belegten Lacoste et al. ausserdem die Fertilität nach Behandlung mit dem GnRH-Agonisten Ethylamid anhand von zwei Hündinnen, die im ersten Zyklus nach Behandlungsende trächtig wurden und später gesunde Welpen warfen ¹⁷.

Lokale oder systemische Nebenwirkungen nach Applikation eines GnRH-Agonisten wurden in den publizierten Studien bisher nur selten beobachtet. Romagnoli et al. berichten von zwei Hündinnen, die nach Implantation von Suprelorin® eine induzierte verlängerte Läufigkeit zeigten. Eine dieser Hündinnen wies vier Tage nach der ersten Implantation über eine Zeitspanne von 12 Wochen Vaginalausfluss und eine schlechtere Rennleistung auf. Die andere Hündin zeigte ab 15 Tagen nach der zweiten Implantation eine verlängerte Läufigkeit und anschliessend klinische Anzeichen einer Pyometra. Sie wurde daraufhin ovariohysterektomiert. Als Ursache für die Entstehung einer Pyometra wird eine erhöhte Progesteronsekretion, verursacht durch die initiale LH-Stimulation des im Metöstrus verabreichten GnRH-Agonisten, diskutiert. Diese könne eine bereits vorbestehende klinische oder subklinische glandulärzystische Endometriumhyperplasie verstärken und somit zur Entstehung einer Pyometra führen ⁴⁸.

2.2.3 hormonelle Kastration des Rüden

Die Hodenfunktion unterliegt der Steuerung von Hypothalamus und Hypophyse. Die pulsatile Freisetzung von GnRH führt zur Ausschüttung von LH und FSH. Während LH im Hoden die Steroidhormonproduktion der Leydig-Zellen anregt, stimuliert FSH indirekt die Spermatogenese durch Wirkung auf die Sertolizellen. Eine kurzfristige Anwendung von GnRH-Agonisten führt über eine „Up-Regulation“ in der Hypophyse zu einem Anstieg von LH, FSH und Testosteron. Eine langfristige Anwendung dagegen führt über eine Downregulation zu einem Abfall dieser Hormone auf Werte, die niedriger liegen als vor der Behandlung^{47,49-51}. Da bei mittels GnRH-Agonisten hormonell ruhig gestellten Rüden nicht nur nach Applikation von GnRH kein LH-Anstieg sondern auch nach Applikation von LH kein Testosteronanstieg gemessen werden konnte, scheinen nicht nur die gonadotropen Zellen der Hypophyse für GnRH, sondern auch die Leydig-Zellen in den Hoden für LH desensibilisiert zu sein⁵².

Zwanzig Minuten nach Implantation eines Deslorelin-Implantats kommt es, unabhängig von der Dosierung, zu einem über 80 Minuten anhaltenden LH-Peak. Anschliessend fallen die LH-Konzentrationen innerhalb von 12 Tagen in einen nicht messbaren Bereich. Ein ähnliches Verlaufsmuster, aber mit einem späteren Peak (60 Minuten nach Implantation für eine Dauer von 120 Minuten) zeigt die Testosteronkonzentration⁵³. Aus dem langfristigen Hormonabfall resultiert eine Verkleinerung des Hodenumfangs und der Prostata^{14,54-56}, sowie eine verminderte Qualität des Ejakulats bis hin zu einer Aspermie^{49,53}. Durch die Applikation des GnRH-Analogons Gonazon® (18.5 mg Azagly-Nafarelin) war die Hodengrösse acht Wochen nach Implantation um 54% reduziert verglichen mit der Grösse vor der Behandlung. Die Prostatagrösse nahm im gleichen Zeitraum um 52% ab⁵⁶. In einer Studie von Junaidi et al. zeigten 12 Rüden vier bis fünf Wochen nach Applikation eines Deslorelin-Implantats (3, 6 bzw. 12 mg) eine Qualitätsminderung des Ejakulats beginnend mit einer Volumenabnahme. Es folgte eine Reduktion der Spermienmotilität, der Spermienkonzentration und eine Zunahme von abnormalen Spermien. Ab fünf bis sechs Wochen nach Implantation konnte, trotz noch vorhandener Libido, bei keinem der Rüden mehr ein Ejakulat gewonnen werden⁵³. Ein Libidoverlust trat bei den meisten Rüden erst acht Wochen nach Implantation von Gonazon® auf⁵⁶. Histologisch führt die Downregulation zu einer Rückentwicklung der Tubuli seminiferi mit

Sistieren der Spermatogenese auf Ebene der Spermatogonien^{17,54} und primären Spermatozyten⁵¹.

Die komplette Reversibilität der erniedrigten Hormonkonzentrationen, der Grössenabnahme von Hoden und Prostata, der verminderten Spermaqualität und der histologischen Veränderungen unter Downregulation wurde in mehreren Studien gezeigt^{51,54,55}. Zudem scheint ein „Rebound“-Effekt mit Anstieg der Testosteronwerte und Zunahme der Hodengrösse über die Werte vor der Behandlung hinaus aufzutreten^{51,55,57}. Dieser Effekt wird vermutlich auf testikulärer Ebene reguliert, da die LH-Konzentration keinen „Rebound“-Effekt zeigt⁵¹. Die Wiederherstellung der Fruchtbarkeit wurde durch den erfolgreichen Deckakt mit resultierender Trächtigkeit der gedeckten Hündinnen¹⁴ und der Geburt gesunder Welpen belegt¹⁷. Die Dosierung scheint die Wirkungsdauer, nicht aber die Stärke der Wirkung, zu beeinflussen. Bei Einsatz von Implantaten der Dosierungen 3 mg, 6 mg und 12 mg Deslorelin bewirkte eine höhere Dosierung eine längere Infertilität. Eine Dosierung von 6 mg Deslorelin führt ab sieben Wochen nach Implantation zu einer kompletten Infertilität beim Rüden für mindestens 12 Monate⁵³. Die Wirkungsdauer kann durch eine wiederholte Implantation verlängert werden⁴⁷.

Die Unterdrückung der Fortpflanzung des Rüden ist jedoch nicht der einzige Grund für die oft erwünschte Ausschaltung der Hodenfunktion. Auch reproduktionsspezifische Erkrankungen oder Verhaltensanomalien wie Hypersexualität führen oft zum Wunsch nach hormoneller Ruhigstellung. Bei Rüden mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) verringerte sich die Fläche der Prostata um $76.5 \pm 6.1\%$ nach Implantation des GnRH-Agonisten Profact® (6.6 mg Buserelin) und Prostatazysten mit einer Ausgangsgrösse von bis zu 15 mm verschwanden⁵⁴. Weiterhin waren bei BPH auftretende klinische Symptome wie Strangurie oder Kotabsatzstörungen innerhalb von acht Wochen nach Behandlung mit Gonazon® nicht mehr vorhanden⁵⁶. Der initiale „Flare-up“-Effekt von GnRH-Agonisten, der zu einer Verschlimmerung der klinischen Symptome führen kann, wird durch eine gleichzeitige Verabreichung von Androgenrezeptor-Blockern wie Cyproteronazetat (Androcur®) verhindert⁵⁴. Präputialausfluss⁵⁸ und unerwünschte Verhaltensweisen wie territoriales Markierverhalten, Hypersexualität und Aggressivität

konnten durch einen GnRH-Agonisten reduziert werden, ohne dass initial eine Verschlimmerung beobachtet wurde ^{56,59}.

Die Behandlung von Rüden mit GnRH-Agonisten stellt somit eine geeignete Alternative zur chirurgischen Kastration dar und bietet durch ihre Reversibilität die Möglichkeit einer temporären Reproduktionsausschaltung, was besonders bei Zuchtrüden und Rüden, bei denen eine „Kastration auf Probe“ erwünscht ist, einen klaren Vorteil darstellt.

2.2.4 weitere Indikationen

Eine Harninkontinenz (HI), definiert als unwillkürlicher Harnverlust, ist die häufigste Nebenwirkung der chirurgischen Kastration der Hündin. Sie ist bedingt durch den abnehmenden Verschlussdruck der Harnröhre nach Kastration ^{60,61} sowie durch eine Detrusorinstabilität ⁶². Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zur urethralen Sphinkterinkompetenz führen, sind bisher nicht bekannt. Ursprünglich wurde eine Östrogendefizienz nach Kastration als Ursache angenommen ⁶³. Gegen diese Theorie spricht jedoch ⁶⁴, dass eine Depotgestagenbehandlung der Hündin zwar zu basalen Östrogenkonzentrationen ⁶⁵, nicht aber zu HI führt und dass eine Therapie mit Östrogenen nur in zwei Drittel der Fälle zum Behandlungserfolg führt ⁶⁶⁻⁶⁹. Als weitere Ursache wurde der erhöhte Gonadotropinspiegel bei kastrierten Hündinnen diskutiert. Für diese Annahme spricht, dass sowohl das höhere Gonadotropinlevel als auch die HI erst nach einem gewissen Zeitintervall post operationem auftreten ⁷⁰. Um diese Hypothese zu überprüfen wurden 13 Hündinnen mit kastrationsbedingter HI mit GnRH-Depotanaloga behandelt, die über einen induzierten Abfall der Gonadotropine eine Kontinenz erzielen sollten. Die Behandlung resultierte bei rund 50% der behandelten Hündinnen in einer 50 bis 738 Tage anhaltenden Harnkontinenz ⁷¹. Die FSH- und LH-Konzentrationen der erfolgreich behandelten Tiere unterschieden sich jedoch nicht von denen der therapieresistenten Tiere, weswegen ein direkter Zusammenhang zwischen der Gonadotropinkonzentration und der HI angezweifelt wurde ^{72,73}. Der Therapieerfolg könnte stattdessen in der kontinuierlichen Freisetzung von GnRH und einem damit direkt vermittelten Effekt auf den unteren Harntrakt erklärt werden. Diese Hypothese wird durch den Nachweis von GnRH-Rezeptoren in Harnblase und Urethra unterstützt ⁷⁴⁻⁷⁶. Angenommen wurde ursprünglich, dass die Kontinenz nach Verabreichung des GnRH-Analogons auf einer Verbesserung des Urethraverschlussdruckes beruht. Dies wurde

jedoch widerlegt, da der urethrale Verschlussdruck nach Behandlung unverändert blieb^{72,73}. Der Behandlungserfolg ist, wie urethrozystometrische Untersuchungen zeigten, auf eine Erhöhung der Blasenkapazität zurückzuführen⁷². Die Behandlung mit GnRH-Agonisten stellt somit eine gute Alternative für die Therapie der HI dar, ist aber mit einem Behandlungserfolg bei nur rund 50% der Fälle^{71,73} deutlich weniger effektiv als die Behandlung mit α -Adrenergika⁶⁴.

Eine weitere Nebenwirkung der Gonadektomie sind Fellveränderungen⁴. Das Fell wird dichter, feiner und verliert an Glanz und Farbintensität. Ferner ist eine Zunahme der Unterwolle zu verzeichnen, weswegen auch häufig von „Welpenfell“ gesprochen wird. Obgleich kein kausaler Zusammenhang zwischen Kastration und „Welpenfell“ nachgewiesen wurde, scheint der Haarfollikelzyklus durch die Kastration beeinflusst zu werden⁷⁷. So befanden sich ein Jahr nach der Kastration deutlich mehr Haare im anagenen und deutlich weniger Haarfollikel im telogenen Zyklusstadium, wobei sich das Verhältnis bei kastrierten Hunden mit Fellveränderungen nicht von dem kastrierter Hunde ohne Fellveränderungen unterschied. Die prozentuale Umverteilung der Haarfollikelstadien könnte für die Zunahme der Unterwolle nach Kastration verantwortlich sein⁷⁷. Die positive Korrelation zwischen dem Anteil anagener Sekundärfollikel und der LH-Plasmakonzentration deutet darauf hin, dass die Fellveränderungen durch die Unterbrechung des gonadalen Feedbacks ausgelöst werden, weshalb der Effekt von Deslorelinazetat auf kastrationsbedingte Fellveränderungen untersucht wurde. Dazu wurden 14 kastrierte Hunde mit Fellveränderungen mit 4.7 mg oder 9.4 mg DA behandelt und acht bis 16 Wochen später der Behandlungserfolg evaluiert. Obwohl sich das Verhältnis anagener zu telogener Haarfollikelzyklusstadien durch die Applikation nicht signifikant veränderte, zeigten 79% der Patienten eine temporäre Verbesserung der Fellveränderungen. Diese umfasste unter anderem eine Abnahme der Unterwolle, eine Zunahme der Farbintensität und/oder des Fellglanzes und dauerte bei den meisten Hunden über mindestens sechs Monate an⁷⁷.

Der Einfluss von GnRH-Agonisten auf hormonabhängige Gesäugetumore der Hündin wurde von Lombardi et al. untersucht. Dafür wurden nach vorausgegangenem Staging neun von 18 Hündinnen ein Jahr lang jeweils im Abstand von drei Wochen mit 60 μ g/kg des GnRH-Analogons Goserelin behandelt und der Krankheitsverlauf im Vergleich zur

Kontrollgruppe evaluiert. Durch die Goserelinbehandlung nahmen die Östrogen- und Progesteronkonzentrationen sowie die Grösse der Gesäugetumore deutlich ab. Alle behandelten Hündinnen, hingegen nur 12% der unbehandelten Hündinnen, überlebten zwei oder mehr Jahre. Die Inzidenz zur Metastasierung in lokale Lymphknoten oder andere Organe war in der Kontrollgruppe signifikant grösser als in der Gruppe behandelter Hündinnen ⁷⁸. Dieser Therapieeffekt der GnRH-Agonisten ist vermutlich nicht ausschliesslich auf ihren Einfluss auf die Reproduktionshormone zurückzuführen, sondern auch auf einen direkten anti-proliferativen Effekt, wie in vitro gezeigt wurde ⁷⁹. GnRH-Agonisten scheinen dem mitogenen Effekt des epidermalen Wachstumsfaktors entgegenzuwirken und damit die Tumorproliferation zu hemmen ⁷⁹.

2.3 Einsatz von GnRH-Agonisten bei anderen Spezies

Auch die Behandlung der Kätzin mit einem Deslorelin-Implantat (6 mg) führt zu einem initialen „Flare-up“-Effekt, wie der Anstieg der Östrogenkonzentration zeigt. Es folgt innerhalb von 30 Tagen ein Abfall auf Werte, die signifikant niedriger liegen, als die von unbehandelten Kontrolltieren ⁸⁰. Achtzehn Monate nach Behandlung mit einem 9.5 mg Deslorelinimplantat waren die Ovarien von behandelten Tieren klein und frei von Funktionsgebilden und die Uterushörner wiesen einen geringeren Durchmesser auf als bei den Kontrolltieren ⁸¹. Die Ovaraktivität der Hauskatze kann somit effektiv mittels GnRH-Agonisten gehemmt werden ⁸⁰. Durch die Behandlung wird auch das Rolligkeitsverhalten der Kätzin unterdrückt. Zeigten Katzen nach Behandlung dennoch Rolligkeitsverhalten, blieb eine Trächtigkeit nach erfolgtem Deckakt aus ⁸¹. Eine in der ersten Woche nach Implantation auftretende Rolligkeit ist vermutlich therapieinduziert, ihr folgt nach Ovulation eine lange anovulatorische Phase ⁸². Das Auftreten eines induzierten Östrus ist wahrscheinlich wie bei der Hündin abhängig vom Zyklusstadium zum Zeitpunkt der Behandlung. So ist die Induktion eines Östrus nach Behandlung im Anöstrus wahrscheinlicher als nach Behandlung im Interöstrus ⁸³. Die Wirkungsdauer ist bei Kätzinnen individuell sehr variabel und umfasst nach Applikation von Deslorelin-Implantaten (4.7 mg; 6 mg; 9.5 mg) sechs bis 24 Monate ⁸³, nach Applikation von Gonazon® (Azagly-Nafarelin 20 mg) mindestens drei Jahre ⁸². Einzige bisher beschriebene Nebenwirkung nach Behandlung von Katzen mit einem GnRH-Agonisten ist ein minimales lokales Ödem für drei bis fünf Tage an der Implantationsstelle, das

klinisch jedoch nicht relevant war⁸⁰. Kätzinnen, die im ersten Östrus nach Wirkungsende gedeckt wurden, wurden trächtig und entwickelten gesunde Welpen⁸³.

Beim Kater erzielt der Einsatz von GnRH-Agonisten ähnliche Ergebnisse wie beim Rüden. So führt die Implantation von Suprelorin[®] innerhalb von 28 Tagen zu einem signifikanten Abfall der Testosteronkonzentration und innerhalb von 12 Wochen zu einer Reduktion der mittleren Hodengrösse um mehr als 50%⁸³. Als Folge des Abfalls der Testosteronsekretion bilden sich die sekundären Geschlechtsmerkmale, wie die Penisstacheln zurück und eine signifikant erhöhte Futteraufnahme kann beobachtet werden. Eine temporäre Infertilität wird ab ungefähr sechs Wochen nach Downregulation beobachtet, da die Spermatogenese eine Zeitspanne von 46.8 Tagen umfasst. Ein 20 Tage nach Suprelorin[®]-Behandlung stattgefundener Deckakt führte nachweislich zur Trächtigkeit der gedeckten Kätzin⁸⁴. Die Wirkungsdauer ist mit sechs bis 24 Monaten sehr variabel⁸³. Neben der antifertilen Wirkung beeinflusst die Gabe von GnRH-Depot-Analoga auch das Verhalten. So führte die Applikation von Profact[®] (Buserelinazetat, 6.3 mg) ab 14-28 Tagen nach der Behandlung zum Einstellen des Markierens und zu weniger aggressivem Verhalten⁵⁸. Nach Implantation von Suprelorin[®] kam es nach einer initialen Verstärkung in den ersten 16 Tagen zu einem signifikanten Nachlassen des Sexualverhaltens (Libido, Paarungsverhalten, Harnmarkieren)⁸⁴. Wie beim Rüden sind alle Effekte vollständig reversibel⁸³, wie mit einem erfolgreichen Deckakt nach Wirkungsende belegt wurde⁵⁸. Durch die Behandlung mit GnRH-Depotanaloga konnte auch das Harnmarkieren zweier kastrierter Kater erfolgreich unterdrückt werden⁸⁵.

Zum Einsatz von GnRH-Agonisten bei Frettchen (*Mustela putorius furo*) gibt es einige Publikationen. Da die Ovulation der Fähe durch den Deckakt ausgelöst wird, kann eine Einzelhaltung von Frettchen zu einer Dauerranz führen. Diese kann über eine östrogenbedingte Knochenmarksuppression eine aplastische Anämie verursachen^{86,87}. Beim Frettchen-Rüden führt weniger eine medizinische Indikation als vielmehr hormonbedingtes Aggressionsverhalten und moschusartiger Körpergeruch zum Wunsch nach Ausschaltung der Reproduktionsfunktion. Die hierfür am häufigsten angewandte Methode ist die chirurgische Entfernung der Gonaden. Die Gonadektomie wird jedoch als wahrscheinliche Ursache des bei männlichen und weiblichen Frettchen häufig auftretenden Hyperadrenokortizismus angenommen, der durch eine Hyperplasie oder

Neoplasie des Nebennierengewebes bedingt ist. Der Hyperadrenokortizismus ist meist gekennzeichnet durch einen Hyperandrogenismus mit klinischen Symptomen wie bilateral symmetrischer Alopezie, Pruritus und Vulvaschwellung beim weiblichen und Wiedererlangung des Sexualverhaltens trotz Kastration beim männlichen Frettchen⁸⁸⁻⁹⁰. Er kann sich aber auch in Form eines Cushing-Syndroms als Folge eines Hyperkortisolismus zeigen⁹¹. Als Ursache für den Hyperadrenokortizismus wird die erhöhte Gonadotropinsekretion bei kastrierten Tieren angesehen, die durch eine Unterbrechung des negativen Feedback-Mechanismus verursacht wird. Diese erhöhte Gonadotropinsekretion nach Gonadektomie induziert die Steroidhormonproduktion in den Nebennieren. Der Nachweis von LH-Rezeptoren in der Nebennierenrinde unterstützt diese Hypothese⁹². Die Abhängigkeit der Steroidhormonproduktion von LH wurde mit Hilfe eines hCG-Stimulationstests bei einem kastrierten Frettchen bestätigt⁹¹. Da GnRH-Agonisten einen Abfall der Gonadotropinkonzentration bewirken, wurde der Einsatz von Leuprolid- und Deslorelinazetat zur Therapie eines Hyperadrenokortizismus bei kastrierten Frettchen untersucht. In Folge der Therapie kam es zu einem signifikanten Abfall der Steroidhormone, einer Verkleinerung der hyperplastischen Nebenniere und einer Verbesserung der klinischen Symptomatik^{91,93,94}. GnRH-Agonisten können nicht nur zur Therapie des Hyperadrenokortizismus bei kastrierten Frettchen eingesetzt werden, sondern auch als Alternative zur chirurgischen Kastration. Frettchen-Rüden zeigen nach Implantation von 9.4 mg Deslorelin eine Abnahme der Testosteronkonzentration, der Hodenvolumina, der Spermatogenese sowie des strengen Körpergeruchs vergleichbar mit dem Zustand nach Kastration⁹⁵. Mit 4.7 mg Deslorelin implantierte Fähen zeigten innerhalb von vier Tagen nach Implantation Östrusanzeichen, die nach zwei Wochen spontan endeten. Im Anschluss erfolgte eine mittlere sexuelle Ruhephase von 698 Tagen. Eine Trächtigkeit stellte sich bei keinem der Frettchen nach Belegung im ersten Östrus nach Ende der Wirkungsdauer, jedoch bei allen Frettchen nach Belegung im darauffolgenden Östrus ein, womit die Reversibilität der Behandlung erfolgreich belegt werden konnte⁹⁶.

Die Fähigkeit von GnRH-Agonisten die Ovaraktivität zu unterdrücken wurde auch schon bei domestizierten Paarhufern wie Kühen^{97,98}, Schafen^{99,100} und Sauen¹⁰¹ aufgezeigt. Ebenso konnte die Fertilität mit dem Agonisten Leuprolid bei nicht domestizierten Paarhufern wie dem Maultierhirsch (*Odocoileus hemionus*) und dem Felsengebirgswapiti

(*Cervus elaphus nelsoni*) erfolgreich reversibel unterdrückt werden ^{102,103}. Auch bei weiblichen Grosskatzen, wie Gepard und Löwe, führte die Behandlung mit Deslorelin zu einer mindestens 12 Monate anhaltenden Kontrazeption ohne Nebenwirkungen oder Verhaltensveränderungen ^{40,104}. Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Deslorelin bei in Australien einheimischen Tierarten, wie dem Kusu (*Trichosurus vulpecula*), dem Östlichen Grauen Riesenkänguru (*Macropus giganteus*), dem Inselflughund (*Pteropus hypomelanus*) und dem Derbywallaby (*Macropus eugenii*) belegt ¹⁰⁵⁻¹¹⁰. Die Applikation von zwei 9.4 mg Deslorelin-Implantaten wirkte bei zwei weiblichen Giraffen über mindestens 472 Tage kontrazeptiv und stellt somit eine minimal invasive Methode zur Langzeitunterdrückung der Reproduktion dar ¹¹¹. Ferner wurde die Anwendung von GnRH-Agonisten bei Nagern ¹¹² und bei Primaten ^{113,114} beschrieben.

Nicht nur bei Säugetieren, sondern auch bei Vögeln existieren mögliche Indikationen für den Einsatz von GnRH-Agonisten. So konnte bei Nymphensittichen (*Nymphicus hollandicus*) mittels einmaliger intramuskulärer Injektion eines Lupron Depots[®] (Leuprolidazetat) das Eierlegen während 12 bis 19 Tagen reversibel unterbunden werden, was folglich eine Möglichkeit zur Therapie von chronischem Eierlegen liefert ¹¹⁵. Weiterhin wurde in der Vogelmedizin von Therapieerfolgen bei Ovarialzysten, Erkrankungen des Oviductus und hormonabhängigem Federrupfen berichtet ¹¹⁶.

3. Tiere und Methoden

Im Zeitraum von Februar 2007 bis April 2010 wurden in der Abteilung für Kleintierfortpflanzung des Tierspitals Zürich 31 intakte Hündinnen zur Applikation von DA (4.7 mg Implantat, Suprelorin[®], Virbac Schweiz AG; 9.4 mg Implantat, Suprelorin[®], Peptech Animal Health, Australien) mit der Indikation zur Läufigkeitsunterdrückung vorgestellt. Diese Hündinnen sowie 71 weitere Hündinnen von 20 verschiedenen Veterinärkliniken und –praxen aus Deutschland und der Schweiz wurden in die vorliegende Studie aufgenommen. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand des Einschlusskriteriums, das mit mindestens einer DA-Behandlung zur Erzielung einer Läufigkeitsunterdrückung gewährleistet war.

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe eines Fragebogens. Die behandelnden Tierärzte wurden zu Anamnese, Zyklusbestimmung, Behandlung, Behandlungserfolg und klinischem Verlauf befragt (Anhang 1). Frühestens 70 Tage nach der ersten Anwendung wurden die Patientenbesitzer kontaktiert und Angaben über den Grund der Läufigkeitsunterdrückung, die Vorgeschichte der Hündin, den Behandlungserfolg, allfällige Nebenwirkungen nach der Behandlung mit Suprelorin[®] und die Zufriedenheit eingeholt, wodurch der Fragebogen vervollständigt werden konnte. Bei der Angabe zum Grund der Läufigkeitsunterdrückung mit DA sowie bei der Erfassung möglicher Nebenwirkungen der DA-Behandlung waren Mehrfachnennungen möglich.

Als erfolgreich wurde die Behandlung beurteilt, wenn bis zum Ablauf des Beobachtungsintervalls (Zeitspanne zwischen erster Injektion von Suprelorin[®] und Kontaktaufnahme zum Besitzer bzw. Todestag, falls Hündin bereits verstorben) weder eine induzierte Läufigkeit (iL) noch eine Dauerläufigkeit (DL) oder eine Metropathie (M) aufgetreten waren.

Die Nebenwirkungen iL, DL, M und Scheinträchtigkeit (S) wurden im Vorfeld definiert. Kriterien für Östrogeneinfluss waren Deckbereitschaft, ein über dem Basalwert liegender Östrogenwert, verhornte Superfizialzellen im Vaginalabstrich, Attraktivität für Rüden, bilaterale Alopezie, blutiger Vaginalausfluss und eine geschwollene Vulva. Als induzierte Läufigkeit (iL) wurde gewertet, wenn innerhalb von sechs Monaten nach Applikation mindestens ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien für Östrogeneinfluss auftraten und diese Kriterien bis maximal sechs Tage länger als die vorberichtliche

durchschnittliche Läufigkeitsdauer anhielten (Tab.1). Als Dauerläufigkeit (DL) wurde definiert, wenn nach DA-Behandlung über eine Zeitspanne, die mindestens sieben Tage länger war als die vorberichtlich erhobene Läufigkeitsdauer, Vaginalausfluss oder Attraktivität für Rüden auftrat und in dieser Zeitspanne mindestens ein Hauptkriterium oder ein weiteres Nebenkriterium für Östrogeneinfluss zutraf. Die Attraktivität für Rüden wurde nur als Nebenkriterium gewertet, wenn die Hündin vor der Behandlung nie ausserhalb der Läufigkeit für Rüden attraktiv war, um eine östrogenunabhängige Attraktivität, wie sie u.a. individuell vorliegt oder bei Zystitis vorkommen kann, nicht zu werten.

Tab. 1: Kriterien für Östrogeneinfluss

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Deckbereitschaft der Hündin	Attraktivität für Rüden
Östradiolwert > Basalwert	bilaterale Alopezie
verhornte Superfizialzellen	blutiger Vaginalausfluss
	geschwollene Vulva

Die Diagnose einer M wurde anhand klinischer, sonografischer, oder bei Durchführung einer Ovariohysterektomie makroskopischer oder pathohistologischer Befunde gestellt. Als S wurde gewertet, wenn die Hündin nach Behandlung Anzeichen von Gesäugeanbildung, Laktation und/oder Bemutterungs- oder Nestverhalten gezeigt hat.

Die Fellveränderungen, die erstmalig nach DA-Behandlung auftraten, wurden subjektiv in „östrogenbedingte“ oder „kastrationsbedingte“ Fellveränderungen eingeteilt. Alopezie bilateral an den Flanken oder am Schwanz oder der generalisierte Ausfall der Unterwolle wurde als Östrogeneffekt interpretiert. Die Zunahme der Unterwolle sowie bei kurz- oder glatthaarigen Hunden der Haarausfall im Brustbereich wurden als „kastrationsbedingte“ Fellveränderungen gewertet. Die in der Studie vorkommenden Rassen Neufundländer, Spaniel, Eurasier und Setter wurden als Risikorassen für Fellveränderungen nach Gonadektomie eingestuft.

Die Daten wurden mit Hilfe von FileMaker® Pro 10 verwaltet und für die statistische Auswertung in Statview 5.0® (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) exportiert. Nominale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Bei Gruppen mit n< 5 wurde der

exakte Fisher-Test angewendet. Für die Gruppenvergleiche (mit bzw. ohne Nebenwirkung) wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet (Alter, Körpergewicht, Dosierung, u.a.). Das Signifikanzniveau betrug $p < 0.05$. Mittelwerte wurden als Median mit Perzentilen [10; 90] angegeben. Eine Match-Pair-Analyse wurde bei den Variablen „Gestagenbehandlung“ und „Anzahl LK“ durchgeführt, um einen Confoundingeffekt durch das Alter auszuschliessen.

4. Resultate

Insgesamt wurden 102 Hündinnen in die vorliegende retrospektive Studie eingeschlossen. Das mediane Beobachtungsintervall der Studie betrug 301 Tage [170; 579]. Zwei Hündinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung bereits verstorben. Eine wurde wegen einer Enzephalitis sieben Monate nach Implantation, die andere wegen eines inoperablen Nasentumors neun Monate nach Implantation euthanasiert.

Signalement:

Fünfundneunzig der 102 Hündinnen gehörten 47 verschiedenen Rassen an, von denen die Rassen Labrador Retriever, Eurasier, Deutscher Boxer und English Cocker Spaniel mit jeweils mindestens fünf Hunden am häufigsten vertreten waren. Sieben Hunde waren Mischlinge. Das Alter der Hündinnen zum Zeitpunkt der ersten Injektion betrug 21 Monate [8; 66]. Das Körpergewicht zum gleichen Zeitpunkt betrug 26 kg [10; 41]. Alle Hündinnen bis auf eine waren zum Zeitpunkt der Behandlung mit Suprelorin® unkastriert. Letztere war anamnestisch kastriert worden, zeigte jedoch regelmässig Läufigkeiten und wurde daher wegen Verdacht auf Ovarian Remnant Syndrom auf Wunsch des Besitzers mit DA behandelt. Laut Besitzer wurden 99 Hündinnen als Familienhunde gehalten. Die restlichen drei wurden zu Jagd-, Schutz- oder Militärzwecken gehalten. Bei 60 Hündinnen handelte es sich um eine Einzelhaltung, während 42 Hündinnen noch mit mindestens einem weiteren Hund zusammen gehalten wurden.

Anamnese:

Die medizinische Vorgeschichte der behandelten Hündinnen war sehr unterschiedlich. So hatten einige Hündinnen im letzten halben Jahr vor Behandlung unter anderem Gelenk-, Haut- oder Zahnerkrankungen gezeigt. Zwei Hündinnen waren kurz vor und während der Läufigkeit bzw. bei starker Emotion harninkontinent. Ebenfalls vorberichtlich von den Besitzern einzelner Hündinnen angegeben wurden Verhaltensauffälligkeiten wie Besteigen anderer Hunde, Aggressionsverhalten gegenüber Hunden, Zerstörungswut, Hyperaktivität, Apathie vor oder nach der Läufigkeit oder fehlende Stubenreinheit.

Die gynäkologische Anamnese ergab, dass die Hündinnen (n=95) im Median drei Läufigkeiten [1; 7] vor der Suprelorin®-Behandlung durchlaufen hatten. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Läufigkeit (n=85) war 9.5 Monate [7.0; 12.0]. Sechs Hündinnen

wurden präpubertär im Alter von fünf bis acht Monaten zur Behandlung vorgestellt. Eine weitere Hündin war bereits präpubertär mit Gestagenen vorbehandelt worden. Die durchschnittliche Läufigkeitsdauer (n=94) betrug drei Wochen [2; 4]. Das Läufigkeitsintervall (n= 59) umfasste sechs Monate [5; 9]. Die Besitzer von sieben Hündinnen gaben im Vergleich zu den vorherigen Läufigkeitsintervallen eine Verkürzung (n=3) oder Verlängerung (n=4) des letzten Läufigkeitsintervalls vor der Suprelorin®-Implantation an. Der Verlauf der letzten Läufigkeit vor der Suprelorin®-Gabe war bei neun Hündinnen mit einer stärkeren (n=6) und/oder länger bestehenden (n=4) Blutung und in einem Fall einer schwächeren Blutung abweichend von den Läufigkeiten zuvor. Zur Unterdrückung oder Verschiebung der Läufigkeit hatten 13 Hündinnen mindestens einmal zuvor ein Gestagenpräparat erhalten. Drei von ihnen waren anamnestisch zwei Monate vor der Suprelorin®-Behandlung mit einem Depotpräparat behandelt worden und standen somit zum Zeitpunkt der Implantation vermutlich noch unter Gestagenwirkung. Neun Hündinnen hatten vorherichtlich einen Wurf (n=6), zwei Würfe (n=1) oder vier Würfe (n=2). Eine dieser Hündinnen wurde ohne Wissen des Besitzers belegt und drei Wochen nach Ende dieser Läufigkeit bei einem Progesteronwert von über 40 ng/ml mit Suprelorin® behandelt. Sie warf sechs Wochen nach Behandlung drei gesunde Welpen. Erst die im Anschluss an die darauffolgende Läufigkeit vorgenommene DA-Behandlung wurde in dieser Studie gewertet.

Grund der Läufigkeitsunterdrückung mit Suprelorin®

Die Gründe, aus denen sich die Tierbesitzer für eine Läufigkeitsunterdrückung mit Suprelorin® entschieden haben, waren die Vermeidung von kastrationsbedingten Nebenwirkungen (n=63), eine in Zukunft erwünschte Belegung der Hündin (n=28), die Vermeidung von gestagenbedingten Nebenwirkungen (n=20) und/oder das bei chirurgischer Kastration bestehende Anästhesie- und Operationsrisiko (n=17). Als befürchtete kastrationsbedingte Nebenwirkungen wurden HI (n=35), Fellveränderungen (n=29), Adipositas (n=9) und/oder Verhaltensveränderungen (n=7) angegeben. Bei fünf Hündinnen wurde als einziger oder zusätzlicher Grund die ethische Fragwürdigkeit einer elektiven Gonadektomie genannt. Die Reversibilität der Implantatwirkung, eine Kastration auf Probe mit anschließender Entscheidung für oder gegen die chirurgische Kastration, war ein Beweggrund für sechs Hundebesitzer.

Suprelorin®-Implantation:

Die erste Suprelorin®-Behandlung wurde in unterschiedlichen Zyklusstadien vorgenommen (Tab. 2). Zur Zyklusbestimmung wurde in den meisten Fällen ein Progesterontest (n=55) sowie eine vaginoskopische und vaginalzytologische Untersuchung (n=6) durchgeführt. Alle 55 Hündinnen hatten vor der Behandlung einen Serumprogesteronwert von > 5ng/ml, der quantitativ (n=30, median 15 ng/ml [8; 26]) oder semiquantitativ (n=25) bestimmt wurde. Die Blutentnahme für die Progesteronbestimmung fand zwei Tage [0; 4] vor der DA-Behandlung statt.

Weitere 33 Hündinnen wurden ohne Progesteronwertbestimmung innerhalb von 35 Tagen (10 Tage [4; 28]) nach Ende der Läufigkeit und somit höchstwahrscheinlich im Metöstrus erstmals implantiert. Eine Hündin wurde 150 Tage nach Ende der Läufigkeit und somit im Anöstrus implantiert. Sechs Hündinnen wurden präpubertär implantiert und sieben Hündinnen erhielten Suprelorin® nach Gestagenapplikation ohne dazwischen liegende Läufigkeit.

Bei vier Hündinnen wurde vor der Behandlung eine sonografische Untersuchung des Reproduktionstraktes vorgenommen. Diese war bei allen Hündinnen ohne besonderen Befund.

Die erstmalige Applikation von DA erfolgte subkutan zwischen den Schulterblättern (n=90), in der Bauchnabelregion (n=8) oder an der Halsseite (n=4). Die Hündinnen wurden mit 4.7 mg (n=89; median 0.20 mg/kg [0.14; 0.51]) oder mit 9,4 mg (n=13; median 0.24 mg/kg [0.18; 0.33]) behandelt. Letztere erhielten entweder ein 9.4 mg Implantat (n=2) oder zwei 4.7 mg Implantate (n=11). Eine Vorbehandlung für die Erstimplantation erfolgte mittels Sedation, Opioidgabe und/oder Lokalanästhesie bei sieben von 102 Hündinnen.

Weiterbehandlungen mit DA erfolgten ein bis viermal (Abb. 2). Vierundsechzig Hündinnen wurden 178 Tage [154; 188] nach der ersten Behandlung ein zweites Mal mit DA behandelt. Eine dritte Behandlung folgte bei 26 Hündinnen nach wiederum 181 Tagen [168; 190]. Sieben Hündinnen erhielten 184 Tage [173; 327] nach der dritten Implantation ein viertes Mal Suprelorin® und zwei Hündinnen erhielten 160 bzw. 182 Tage nach der vierten eine fünfte Behandlung.

Die rechtzeitige Weiterbehandlung wurde bei zwei Hündinnen verpasst, in einem Fall nach dem ersten und im anderen nach der zweiten Implantation. Beide Hündinnen wurden 218 Tage nach der ersten bzw. 420 Tage nach der zweiten Implantation läufig und anschliessend ein zweites bzw. drittes Mal behandelt.

In der Zeitspanne, in welcher Hündinnen unter der Wirkung des DA-Implantates standen, wurden ihnen neben Vakzinierungen vereinzelt verschiedene Medikamente wie nichtsteroidale Entzündungshemmer, Antiparasitika oder Antibiotika verabreicht.

Eine Implantatentfernung wurde bei acht Hündinnen 68 Tage [35; 88] nach der Injektion vorgenommen. Gründe dafür waren das Auftreten einer iL (n=4), einer DL (n=3) oder einer idiopathischen Epilepsie (n=1). Vier Hündinnen wurden am Tag der Implantatentfernung (n=2) oder später (n=2) vor Wiederaufnahme des Zyklus kastriert. Die übrigen vier Hunde zeigten innerhalb von 75 bis 101 Tagen nach Entfernung des Implantates eine normale Läufigkeit.

Behandlungserfolg:

Der gewünschte Effekt der Behandlung, die Unterdrückung des Östrus ohne Auftreten einer M, wurde bei 49 Hündinnen erzielt (Abb. 5). Diese Hündinnen wurden im Metöstrus (n=44), nach Gestagenbehandlung (n=2), im Anöstrus (n=1) oder präpubertär (n=2) im Alter von 5.5 bzw. 6.7 Monaten erstmals behandelt (Tab. 2). Es folgte eine einmalige (n=20), zweimalige (n=15), dreimalige (n=4) oder viermalige (n=2) Nachbehandlung. Die Hündinnen, die mindestens einmal nachbehandelt wurden (n=41), erhielten nach einer Zeitspanne von 180 Tagen [167; 188] die zweite DA-Behandlung. Ein zweites Mal nachbehandelt wurden 21 Hündinnen nach 182 Tagen [169; 192]. Eine dritte bzw. vierte Nachbehandlung erfolgte bei sechs Hunden nach 188 Tagen [172; 343] bzw. bei zwei Hunden nach 160 und 182 Tagen.

Nach Abklingen der DA-Wirkung innerhalb des Beobachtungsintervalls zeigten fünf Hunde eine wieder eintretende Läufigkeit. Von den drei weiteren, die zum Zeitpunkt der Befragung nicht mehr unter der Wirkung von DA standen, war eine elektiv kastriert worden und zwei hatten 466 Tage nach der Behandlung mit 4.7 mg DA bzw. 585 Tage nach der Behandlung mit 9.4 mg DA noch keine Läufigkeitssymptome gezeigt. Die

übrigen 41 Hündinnen standen zum Zeitpunkt der Befragung noch im angegebenen Wirkungszeitraum der letzten DA-Behandlung.

Wirkungsdauer:

Die maximale Wirkungsdauer von DA konnte bei sieben Hündinnen anhand der wieder auftretenden Läufigkeit nach Wirkungsende ermittelt werden. Bei fünf von diesen hatten sich die Besitzer gegen eine erneute Behandlung entschieden. Bei den übrigen zweien wurde eine rechtzeitige Weiterbehandlung verpasst. Alle sieben Hündinnen zeigten innerhalb von 201 bis 563 Tagen nach der Behandlung eine Läufigkeit. Dabei war die Zeitspanne bei Hündinnen, die nur mit einem 4.7 mg Implantat behandelt wurden, tendenziell kürzer als bei Hündinnen, die mit zwei 4.7 mg Implantaten behandelt wurden (281 Tage [209; 391] vs. 504 Tage [441; 549]; $p=0.077$). Zwischen der auf das Körpergewicht bezogenen Dosierung und der Wirkungsdauer gab es dabei keine ersichtliche Korrelation ($p=0.363$).

Unerwünschte Behandlungseffekte:

Eine iL zeigten 36 Hündinnen nach der ersten ($n=28$), nach der zweiten ($n=4$) nach der ersten und zweiten ($n=3$) oder nach der dritten Behandlung ($n=1$) (Abb. 2).

Vier von sechs präpubertär im Alter von sechs bis acht Monaten behandelte Hündinnen zeigten innerhalb von zwei bis 14 Tagen eine iL.

Als Symptome der iL wurden Attraktivität ($n=33$), Vaginalausfluss ($n=30$), Vulvaschwellung ($n=13$), versuchte ($n=9$) oder beobachtete ($n=2$) Deckakte, „östrogenbedingte“ Fellveränderungen ($n=4$), ein erhöhter Östradiolwert ($n=2$) und verhornte Superficialzellen im Vaginalabstrich ($n=2$) angegeben. Die Attraktivität und der Vaginalausfluss traten 15 Tage [3; 61] bzw. 21 Tage [2; 133] nach Implantation auf und hielten 23 Tage [1; 124] bzw. neun Tage [1; 30] an. Sechs der 36 Hündinnen mit iL entwickelten im Anschluss eine Metropathie.

Bei 19 der 36 Hündinnen wurde vor der ersten Implantation ein Progesteronwert > 5 ng/ml gemessen (Tab. 2). Progesteronwerte > 5 ng/ml reduzierten das iL-Risiko nicht (Abb. 1, Tab. 3). Auch der Vergleich der Hunde, welche erst nach einer mit einem Progesteronwert > 5 ng/ml bestätigten Ovulation implantiert wurden, mit Hunden, die

innerhalb von 35 Tagen nach Ende der Läufigkeit ohne vorherige Bestimmung eines Progesteronwertes mit DA behandelt wurden, ergab keinen Unterschied bezüglich der Inzidenz von iL ($p=0.578$). Dagegen scheint das Alter ein Risikofaktor für iL nach DA-Behandlung zu sein. Hündinnen mit iL waren ein Jahr älter als Hündinnen ohne iL (33 Monate [7; 66] vs. 20 Monate [9; 66]). Das Auftreten einer iL nach der zweiten Behandlung wurde signifikant vom Implantationsintervall zwischen den ersten beiden Behandlungen beeinflusst ($p=0.001$). Hündinnen mit iL hatten ein kürzeres Implantationsintervall als Hündinnen ohne iL (164 Tage [151; 171] vs. 179 Tage [157; 188]).

In der univariaten Analyse gab es signifikante Assoziationen zwischen iL und Gestagenbehandlung (Tab. 3) und zwischen Alter und Gestagenbehandlung. Ältere Hündinnen wurden häufiger mit Gestagenen vorbehandelt als jüngere Hündinnen ($p<0.001$). Nach Ausschluss eines Confoundingeffektes durch das Alter war der Zusammenhang zwischen iL und Gestagenbehandlung nicht signifikant ($p=0.67$).

Um die iL zu beenden, wurde, abgesehen von den sechs Hündinnen, die zusätzlich eine M entwickelten, bei zwei Hündinnen eine Ovariohysterektomie durchgeführt und bei einer weiteren Hündin das Implantat entfernt. Bei den übrigen Hunden war die iL nach acht Tagen [1; 30] selbstlimitierend.

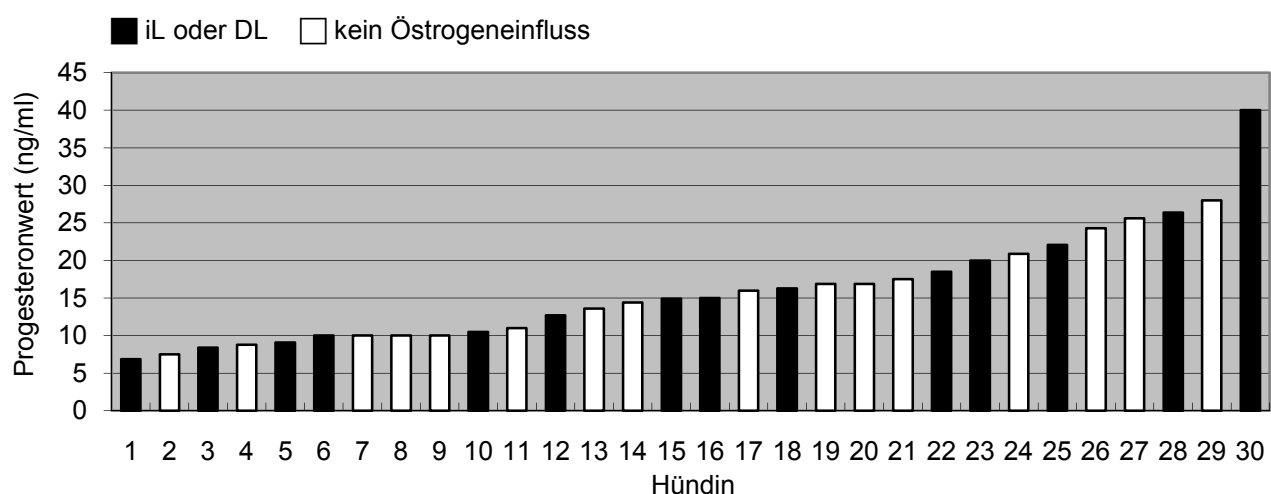


Abb. 1: Einflussfaktor Progesteronkonzentration auf das Auftreten einer iL oder DL nach der ersten Behandlung bei 30 Hündinnen, bei denen ein quantitativer Progesteronwert vor Implantation bestimmt wurde

Eine DL wurde bei neun Hündinnen nach der ersten und bei zwei Hündinnen nach der zweiten Behandlung beobachtet (Abb. 2). Eine dieser 11 Hündinnen war fünf Monate vor der ersten DA-Behandlung mit Proligeston behandelt worden (Tab. 2). Bei sieben der 11 Hündinnen wurde vor der ersten Implantation ein Progesteronwert > 5 ng/ml gemessen. Die von allen 11 Hündinnen gezeigte Attraktivität für Rüden begann 12 Tage [1; 75] nach der Behandlung und dauerte 73 Tage [33; 132]. Ein blutiger (n=5), klarer (n=2) oder schleimiger (n=1) Vaginalausfluss trat 14 Tage [5; 59] nach der Behandlung bei acht Hündinnen auf und dauerte 30 Tage [24; 75] an. Weitere Hinweise für einen Östrogeneinfluss waren das Auftreten einer Vulvaschwellung (n=6), „östrogenbedingte“ Fellveränderungen (n=2), ein versuchter (n=4) oder erfolgter Deckakt (n=2) sowie > 90% verhornte Superficialzellen im Vaginalabstrich (n=1) und Thrombozytose (n=1) (Abb. 3a-c). Vier der 11 Hündinnen mit DL entwickelten eine Metropathie.

Von DL betroffene Hunde hatten tendenziell einen späteren Pubertätseintritt gezeigt, waren 10 Monate älter und hatten drei Läufigkeiten mehr durchlaufen als Hündinnen ohne DL (11 Monate [7; 15] vs. neun Monate [7; 13]; 30 Monate [16; 93] vs. 20 Monate [8; 64]; fünf Läufigkeiten [1; 8] vs. zwei Läufigkeiten [1; 7]; (Tab. 3)).

Neben den vier dauerläufigen Hündinnen mit Metropathie wurden zwei während 73 bzw. 58 Tagen dauerläufige Hündinnen mittels Ovariohysterektomie oder Implantatentfernung behandelt. Bei den übrigen fünf Hündinnen war die DL nach 35 bis 149 Tagen selbstlimitierend.

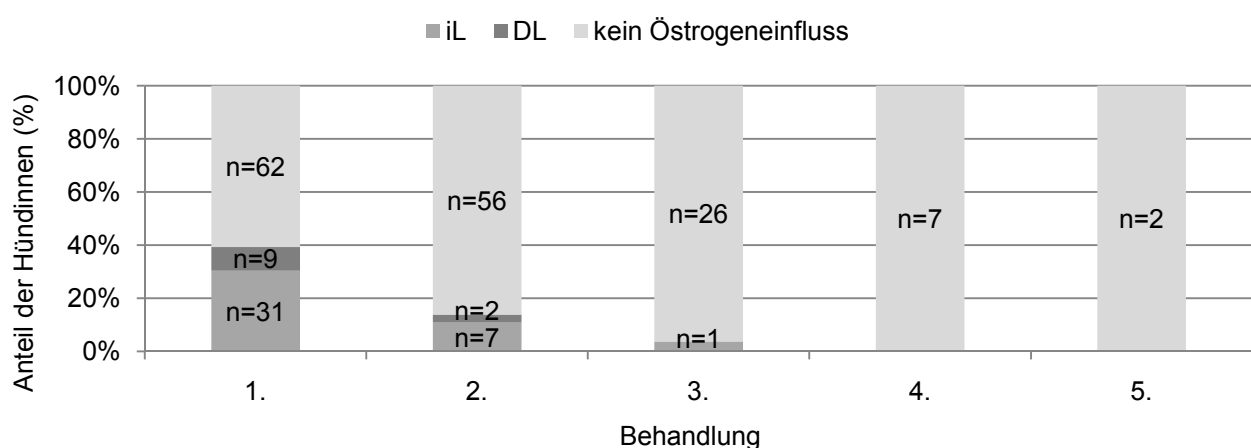


Abb. 2: Prozentualer Anteil der Hündinnen mit Östrogeneinfluss in Form einer induzierten Läufigkeit (iL) oder Dauerläufigkeit (DL) in Abhängigkeit von der Behandlungsfolge von insgesamt 102 Hündinnen

Abb. 3a-c: Klinische Präsentation einer dauerläufigen Barsoihündin 4.5 Monate nach Behandlung mit Suprelorin®

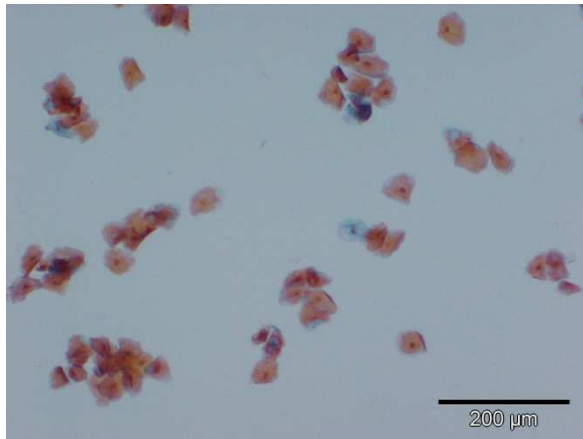


Abb. 3a: Vaginalabstrich, gefärbt nach Kubiček ¹¹⁷, 100% Superficialzellen mit 90% Verhornung, (Orangefärbung als Indikator der Verhornung)



Abb. 3b: Alopezie in der Flankenregion



Abb. 3c: Stark ödematisierte Vulva sowie Alopezie in der Perinealregion

Eine Metropathie wurde bei 12 Hündinnen nach der ersten Behandlung, bei drei Hündinnen nach der zweiten und bei einer Hündin nach der dritten Behandlung diagnostiziert. Zwei dieser 16 Hündinnen waren zwei Monate vor der ersten DA-Behandlung mit Proligeston (Delvosteron[®], Veterinaria AG, Zürich, CH) vorbehandelt worden (Tab. 2). Die Metropathie trat 82 Tage [35; 143] nach der letzten DA-Behandlung auf.

An Metropathie erkrankte Hündinnen waren im Median 3.5 Jahre älter, hatten vorberichtlich vier Läufigkeiten mehr durchlaufen und waren 4 kg schwerer als die nicht von einer M betroffenen Hündinnen (62 Monate [31; 150] vs. 20 Monate [8; 46]; sechs Läufigkeiten [2; 20] vs. zwei Läufigkeiten [1; 5]; 29 kg [21; 50] vs. 25 kg [9; 36]; (Tab. 3)). Die Einteilung der Hunde in verschiedene Alterskategorien (Abb. 4) zeigte eine deutliche Risikosteigerung mit zunehmendem Alter. Das absolute Metropathierisiko für Hündinnen, die im Alter unter drei Jahren erstmals mit DA behandelt wurden, lag bei 2.9%, während es bei älteren Hündinnen 43.8% betrug.

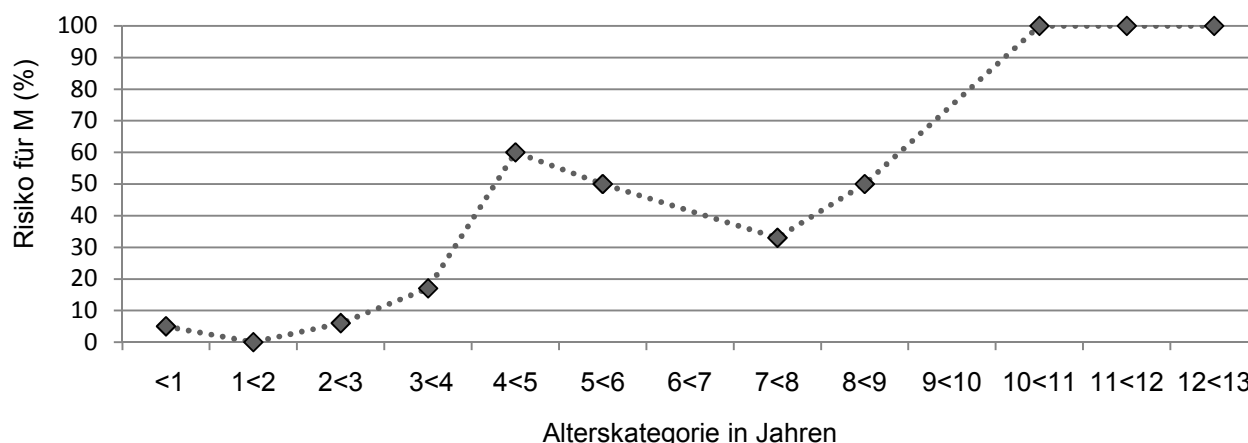


Abb. 4: Absolutes Risiko für Metropathie in Abhängigkeit pro Alterskategorie zum Zeitpunkt der ersten DA-Behandlung

Weitere Einflussfaktoren auf das Metropathierisiko waren Behandlungsdosis, Rasse und Östrogeneinfluss. So erhöhte eine geringere Behandlungsdosis tendenziell das Metropathierisiko (0.187 mg/kg [0.100; 0.257] vs. 0.204 mg/kg [0.149; 0.518]). Ebenfalls hatte die Rasse tendenziell einen Einfluss. Überproportional vertreten waren die Rassen Berner Sennenhund (2 von 2), Irish Setter (3 von 4) und Neufundländer (2 von 4), wohingegen Boxer (0 von 6) und Schäferhunde (0 von 7) untervertreten waren. Zehn

Hündinnen zeigten vor Entwicklung der Metropathie eine iL (n=6) oder eine DL (n=4). Zwischen DL und M bestand ein Zusammenhang (p=0.068).

Von den 16 Hündinnen mit M zeigten sechs Hündinnen eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Fieber (n=2), Schwäche (n=1), Apathie (n=5), Durchfall (n=2), Vomitus (n=1), Anorexie (n=2), und/oder Polyurie/Polydipsie (n=2) mit gelblichem (n=3), weisslich-milchigem (n=1), blutigem (n=1), bräunlichem (n=1) Vaginalausfluss, der in drei Fällen als unangenehm riechend beschrieben wurde. Bei den übrigen 10 Hündinnen mit M, deren Allgemeinbefinden ungestört war, wurde gelblicher (n=3), transparenter (n=2), blutiger (n=2), milchiger (n=2) oder kein (n=1) Vaginalausfluss nachgewiesen. Der Vaginalausfluss wurde bei zwei Hündinnen als unangenehm riechend bezeichnet. Bei zwei Hündinnen liegen ultrasonografische Befunde vor, welche auf eine glandulärzystische Endometriumhyperplasie hinwiesen.

Die Behandlung der Metropathie umfasste entweder eine Ovariohysterektomie (n=14) oder die Entfernung des Implantats kombiniert mit einer konservativen Therapie (n=2). Alle Hündinnen erholten sich ohne Komplikation. Der Uterus einer Hündin, bei welcher das Implantat wegen einer ultrasonografisch diagnostizierten glandulärzystischen Endometriumhyperplasie entfernt wurde, war bei der Nachuntersuchung vier Wochen später unauffällig. Beide Hündinnen, die nur eine konservative Therapie erhalten hatten, zeigten 100 bzw. 101 Tage nach Implantatentfernung eine normale Läufigkeit.

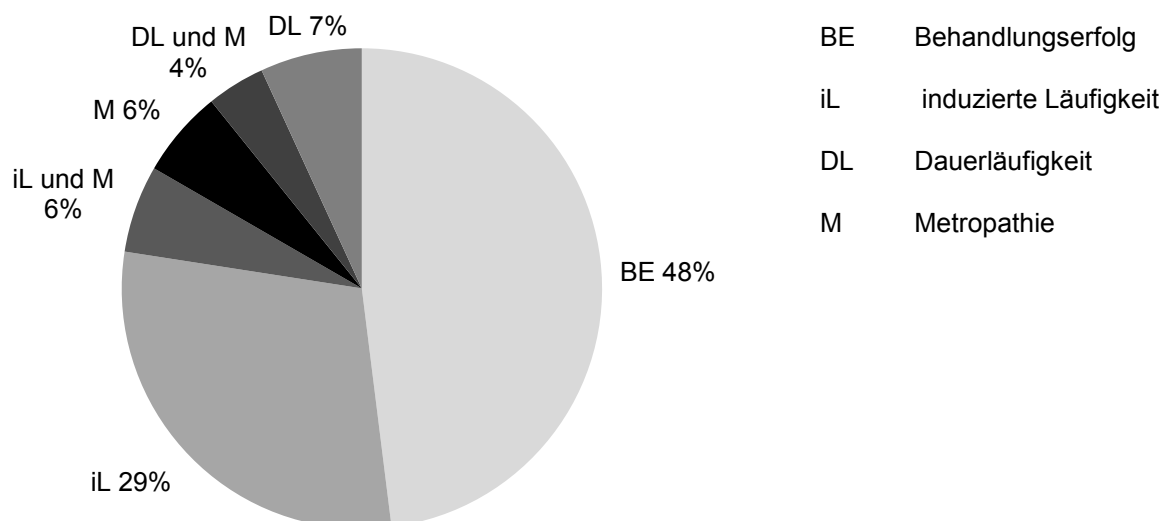


Abb. 5: Wirksamkeit von DA bei 102 Hündinnen

Tab. 2: Behandlungseffekt gruppiert in Behandlungserfolg BE oder die unerwünschten Behandlungseffekte iL, DL und/oder M bei 102 Hündinnen in Abhängigkeit ihres Zyklusstadiums zum Zeitpunkt der ersten DA-Behandlung

Behandlungseffekt	Zyklusstadium der mit DA behandelten Hündinnen					
	präpubertär	Anöstrus	Metöstrus		Gestagenvorbehandlung ♦	
			P4 > 5 ng/ml	LK-Ende < 35 d	noch wirksam	nicht mehr wirksam
BE (n=49)	2	1	27	17	1	1
			44		2	
iL (n=36*)	4	0	19	10	1*	2
			29*		3*	
DL (n=11*)	0	0	7	3	0	1
			10*		1	
M (n=16*)	0	0	6	8	2*	0
			14*		2*	
gesamt (n=102)	6	1	55	33	3	4

♦ Hündinnen, die zwischen der Gestagenbehandlung und der DA-Behandlung keine Läufigkeit gezeigt hatten und die gemäss den Herstellerangaben zur Wirkungsdauer des jeweiligen Präparates noch bzw. nicht mehr unter dem Einfluss der Gestagenbehandlung standen.

*Hündinnen, die eine M sowie eine IL oder DL gezeigt haben, wurden in beiden Gruppen aufgeführt.

Pathohistologische Befunde der Reproduktionsorgane liegen bei drei Hündinnen vor. Zwei der Hündinnen wurden wegen einer iL bzw. einer DL und Verdacht einer M ovariohysterektomiert. Eine zeigte Serosaeinschlusszysten im Kortex des Ovars bei unverändertem Uterus, die andere zeigte beidseits Ovarialzysten und eine ausgeprägte glandulärzystische Endometriumhyperplasie. Eine Hündin wurde ohne medizinische Indikation sechs Monate nach der zweiten DA-Behandlung kastriert. Sie hatte keinen Östrogeneinfluss unter DA-Wirkung gezeigt. Die Ovarien waren ohne besonderen Befund und zeigten Primordial-, Primär- und Sekundärfollikel.

Eine Scheinträchtigkeit (S) wurde bei 31 Hündinnen nach der ersten und bei einer Hündin nach der zweiten Behandlung beobachtet, wobei letztere wegen verpasster

rechtzeitiger Nachinjektion zwischen den Behandlungen häufig war. Keine der präpubertär behandelten Hündinnen zeigte eine S. Von den 32 Hündinnen mit S waren 16 Hündinnen erstmals nach DA-Behandlung scheinträchtig und 15 hatten bereits mindestens eine S vor der Behandlung durchlaufen. Bei einer Hündin war nicht bekannt, ob sie vor der DA-Behandlung bereits schon einmal scheinträchtig war. Von den 16 Hündinnen mit erstmaliger S nach DA-Behandlung waren sechs Hündinnen vor der Behandlung einmal häufig, während 10 Hündinnen im Median sechs Häufigkeiten [2; 8] gezeigt hatten. Alle 32 Hündinnen mit S waren im Metöstrus mit DA behandelt worden. Die Scheinträchtigkeit begann 30 Tage [5; 60] nach der Behandlung und dauerte 21 Tage [14; 60] an.

Bei neun von 16 Hündinnen, die eine S und eine iL nach der Behandlung zeigten, kam es zu einer Überschneidung der Symptome. Gleiches galt für vier von fünf Hündinnen, die eine S und eine DL zeigten. Statistisch gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Östrogeneinfluss (iL oder DL) und Scheinträchtigkeit ($p=0.006$). Ein weiterer begünstigender Faktor für eine S war das Alter (Tab. 3). Hündinnen, die eine S entwickelten, waren ein Jahr älter als Hündinnen ohne S (33 Monate [10; 89] vs. 20 Monate [8; 65]).

Eine Behandlung der Scheinträchtigkeit mit Cabergolin (Galastop[®], Biokema SA, Crissier, CH) wurde in vier Fällen vorgenommen.

In der univariaten Analyse wurden signifikante Zusammenhänge zwischen DL, M oder S und der Variable „Anzahl LK“ festgestellt (Tab. 3). Auch zwischen Alter und DL, M oder S bestanden statistisch signifikante Assoziationen. Nach Ausschluss eines Confoundingeffektes durch das Alter war die Zyklushäufigkeit nicht mehr signifikant mit der Inzidenz von DL ($p=0.412$), M ($p=0.242$) oder S ($p=0.231$) assoziiert. Dagegen gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Behandlungen und dem Auftreten von iL, DL, M oder S. Je häufiger Hündinnen mit DA nachbehandelt wurden, desto seltener traten diese Nebenwirkungen auf (Abb. 2, Tab. 3). Die Haltung, der behandelnde Tierarzt, eine Vorbehandlung oder die Lokalisation des Implantats hatten keinen sichtbaren Einfluss auf die nach DA-Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen iL, DL, M oder S (Daten nicht dargestellt).

Tab. 3: Statistische Auswertung von möglichen Einflussfaktoren auf iL, DL, M und das Auftreten von Scheinträchtigkeit (Angabe der p-Werte)

	iL (n=36)	DL (n=11)	M (n=16)	S (n=32)
Alter*	0.049	0.082	< 0.001	0.017
Rasse	0.448	0.155	0.065	0.281
Gewicht*	0.919	0.957	0.029	0.319
Gestagenvorbehandlung	0.034	> 0.999	0.119	0.748
Alter Pubertätseintritt	0.265	0.075	0.344	0.712
Anzahl Läufigkeiten	0.148	0.043	< 0.001	0.0024
Ø Dauer Läufigkeiten	0.788	0.689	0.748	0.374
Läufigkeitsintervall	0.616	0.302	0.993	0.696
vorherige Geburten	> 0.999	> 0.999	0.151	0.462
Zeitspanne seit Ende letzter LK	0.633	0.158	0.707	0.409
quantitativer Progesteronwert > 5 ng/ml	0.503	0.156	0.124	0.866
tP ₄ [☆]	0.959	0.428	0.109	0.528
Dosis/kg*	0.187	0.855	0.072	> 0.999
Anzahl Behandlungen	0.036	0.054	0.002	0.033

*zum Zeitpunkt der ersten DA-Behandlung

☆Zeitspanne von Progesteronbestimmung bis zur DA-Behandlung

Eine Veränderung des Körpergewichts nach der Behandlung wurde von den Besitzern bei 30 Hündinnen bemerkt. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um Gewichtszunahmen (n=28). Bei je einer Hündin mit einer DL bzw. einer M wurde eine Gewichtsabnahme beobachtet.

Fellveränderungen nach Implantation wurden bei 29 Hündinnen festgestellt. Hierbei handelte es sich bei 21 Hündinnen um „kastationsbedingte“ Fellveränderungen und bei sieben um „östrogenbedingte“ Fellveränderungen (Abb. 3b). Bei einem Hund konnten die Veränderungen aufgrund ungenauer Angaben nicht zugeordnet werden. Bei allen

Hunden mit „östrogenbedingten“ Fellveränderungen verbesserte sich das Fell noch unter DA-Behandlung (n=6) oder nach Ende der DA-Wirkung (n=1).

Der Faktor Risikorasse für kastrationsbedingte Fellveränderungen hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Fellveränderungen ($p=0.005$). Häufig vertreten waren die Rassen Cocker Spaniel (4 von 5), Eurasier (4 von 7) und Neufundländer (3 von 4). Hingegen zeigten weder Boxer (n=6), Labrador Retriever (n=5) noch Rhodesian Ridgebacks (n=4) nach Behandlung Fellveränderungen.

„Östrogenbedingte“ Fellveränderungen wurden häufiger bei Hündinnen mit DL beobachtet als bei Hündinnen ohne DL ($p=0.056$).

Eine Harninkontinenz erstmals nach Implantation wurde bei fünf Hündinnen beobachtet (Tab. 4). Die Harninkontinenz trat bei drei Hündinnen nach der ersten Behandlung und bei zwei Hündinnen nach der ersten bzw. zweiten Nachbehandlung unmittelbar bis 14 Monate nach erstmaliger DA-Verabreichung auf. Die Dauer der Inkontinenz war sehr unterschiedlich und betrug einen Tag bis mehrere Monate. Drei der vier Hunde, die HI über mehrere Wochen zeigten, verloren Urin v.a. im Liegen, die vierte dagegen nur bei Erregung. Die Hündin, die bereits vor DA-Behandlung bei starken Emotionen HI-Episoden gezeigt hatte, verlor unverändert Harn auch unter DA-Wirkung. Die zweite Hündin mit Inkontinenzepisoden vor DA-Behandlung, kurz vor und während der Läufigkeit, war unter DA-Wirkung trotz Auftreten einer iL kontinent.

Ein Risikofaktor für HI war tendenziell das Beobachtungsintervall. Hündinnen mit erstmaliger HI nach DA-Behandlung hatten ein längeres medianes Beobachtungsintervall als Hündinnen ohne HI (522 Tage [208; 718] vs. 293 Tage [165; 559]; $p=0.073$). Keine der bekannten Risikorassen für HI nach Gonadektomie zeigte eine HI nach DA-Behandlung.

Eine Behandlung der Harninkontinenz wurde bei einer der fünf Hündinnen vorgenommen. Diese sprach innerhalb von zwei Tagen auf die Therapie mit Phenylpropanolamin an. Bei zwei Hündinnen war die HI noch unter DA-Wirkung nach einem Tag bzw. nach einem Monat selbstlimitierend. Die Besitzer der übrigen zwei Hündinnen verzichteten auf eine Behandlung der HI. Eine Weiterbehandlung mit DA wurde bei drei der fünf Hündinnen vorgenommen.

Tab. 4: Hündinnen mit HI erstmals nach DA-Behandlung: Signalement der betroffenen Hündinnen sowie Charakterisierung und Verlauf ihrer HI-Episoden

Rasse	Cane Corso	Grosser Schweizer Sennenhund	Tibet-Terrier	Gordon Setter	Hovawart
Alter*	1.4 J	1.1 J	3.5 J	1.8 J	8 Mo
Gewicht*	36 kg	44 kg	12 kg	24 kg	24 kg
Dosis*	0.3 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.2 mg/kg	0.2 mg/kg
1.HI-episode [◇]	3 Mo	9 Mo	4 Mo	14 Mo	1 Tag
Art der HI	im Liegen im Schlaf	permanent v.a. im Liegen	bei Erregung	im Liegen im Schlaf	permanent
Menge	20 ml BID	o. A.	3x5 ml /Wo	20 ml /Wo	o. A.
Dauer der HI	inkontinent bei Studienende (14 Mo)	2 Mo (kontinent nach Behandlung [☆])	inkontinent bei Studienende (3 Mo)	1 Mo	1 Tag
Weiterbehandlung mit DA	ja	nein	nein	ja	ja

* zum Zeitpunkt der ersten DA-Behandlung

[◇] Zeitintervall zur ersten DA-Behandlung

[☆] Phenylpropanolamin (1.5 mg/kg BID p.o., Inkontex[®], Dr. E. Graeb AG, Bern, CH)

Eine Veränderung des Verhaltens in Folge der DA-Behandlung gaben die Besitzer von 55 Hündinnen an (Tab. 5). Dabei waren die Angaben über die Art und die Ausprägung der Veränderung sehr unterschiedlich. Häufig genannte stärker ausgeprägte Verhaltensveränderungen waren Anhänglichkeit gegenüber dem Besitzer (17%), Markierverhalten (17%), Appetit (15%), Aggressivität gegenüber Hunden (11%) sowie Betteln (9%).

Tab.5: Ausprägung und Besitzerwertung von Verhaltensveränderungen nach DA-Behandlung bei 102 Hündinnen

Verhaltenskriterium	Art der Veränderung und Besitzerreaktion (+ erwünscht /- unerwünscht) * (n=Anzahl Hunde)									
	Deutlich weniger stark ausgeprägt	+	Etwas weniger stark ausgeprägt	+	Unverändert	Stärker ausgeprägt	+	Deutlich stärker ausgeprägt	+	Keine Angabe
 -	 -		 -	 -		
Temperament/ Aktivität	4	$\frac{0}{4}$	2	$\frac{1}{1}$	91	2	$\frac{1}{1}$	2	$\frac{2}{0}$	1
Spielfreude mit Menschen	2	$\frac{0}{2}$	1	$\frac{0}{1}$	94	3	$\frac{2}{1}$	0		2
Spielfreude mit anderen Hunden	4	$\frac{0^*}{3^*}$	1	$\frac{0}{1}$	88	5	$\frac{3^*}{1^*}$	2	$\frac{1^*}{0^*}$	2
Offenheit	2	$\frac{0}{2}$	2	$\frac{0}{2}$	93	3	$\frac{2}{1}$	1	$\frac{1}{0}$	1
Markierverhalten	1	$\frac{0^*}{0^*}$	0		83	10	$\frac{1^*}{1^*}$	7	$\frac{0^*}{4^*}$	1
Anhänglichkeit geg. Besitzer	0		2	$\frac{0}{2}$	82	3	$\frac{3}{0}$	14	$\frac{10^*}{3^*}$	1
Bellfreude	0		0		95	3	$\frac{0^*}{2^*}$	2	$\frac{0}{2}$	2
Führigkeit, Folgsamkeit	2	$\frac{0}{2}$	4	$\frac{0}{4}$	87	5	$\frac{5}{0}$	3	$\frac{3}{0}$	1
Erregbarkeit	1	$\frac{0}{1}$	1	$\frac{1}{0}$	95	4	$\frac{0}{4}$	0		1
Betteln	0		0		91	4	$\frac{1^*}{2^*}$	5	$\frac{1}{4}$	2
Appetit	1	$\frac{0^*}{0^*}$	3	$\frac{0}{3}$	81	6	$\frac{0^*}{5^*}$	9	$\frac{3}{6}$	2
Ängstlichkeit geg. Objekten	2	$\frac{2}{0}$	0		95	3	$\frac{0}{3}$	1	$\frac{0}{1}$	1
Aggressivität geg. Menschen	0		0		97	3	$\frac{0}{3}$	1	$\frac{0}{1}$	1
Aggressivität geg. Hunden	1	$\frac{1}{0}$	1	$\frac{1}{0}$	88	8	$\frac{0^*}{7^*}$	3	$\frac{1}{2}$	1

*Falls der Besitzer die Verhaltensveränderung unbedeutend fand, wurde sie nicht aufgeführt.

Ein signifikanter positiver Zusammenhang wurde zwischen der Anhänglichkeit und einer Scheinträchtigkeit gesehen ($p < 0.001$). Von den 17 Hündinnen mit einem stärker ausgeprägten Markierverhalten zeigten 12 Hündinnen eine iL ($n=8$) oder eine DL ($n=4$), der Einfluss von Östrogen auf diese Verhaltensveränderung war deutlich ($p=0.023$). Von den 11 Hündinnen mit gesteigerter Aggressivität gegenüber Hunden hatten vier Hündinnen eine iL und drei Hündinnen eine DL gezeigt, wobei es keinen statistischen Zusammenhang zwischen dieser Verhaltensveränderung und dem Östrogeneinfluss gab. Von den vier Hündinnen mit reduziertem Appetit hatten zwei Hündinnen eine DL

und eine Hündin eine M. Weitere Verhaltensauffälligkeiten unter der DA-Wirkung waren Beinheben beim Harnabsatz (n=1) sowie ein stärker ausgeprägtes Dominanzverhalten gegenüber anderen Hunden (n=4), das sich durch Futterverteidigung oder Aufreiten bei Rüden oder Hündinnen äusserte. Generell waren die beobachteten Verhaltensveränderungen eher unerwünscht (n=82) als erwünscht (n=46) oder unbedeutend (n=21) (Tab. 5).

Laut Besitzer reagierten einer der sieben mittels Sedation, Opioidgabe und/oder Lokalanästhesie vorbehandelten sowie 10 nicht vorbehandelte Hunde schmerzhaft bei der Injektion. An der Injektionsstelle trat bei je zwei Hündinnen im Anschluss an die Behandlung lokal eine klinisch unbedeutende Schwellung bzw. Juckreiz auf. Während der Juckreiz bei der einen Hündin nur einen Tag andauerte, berichtete der Besitzer der anderen Hündin, dass diese am Injektionsbereich über mehrere Monate intermittierend Juckreiz zeigte.

Besitzerzufriedenheit:

Die Besitzer von 57 Hündinnen waren zufrieden (n=20) oder sehr zufrieden (n=37) mit der DA-Behandlung. Dagegen waren die Besitzer von 37 Hündinnen unzufrieden (n=16) oder sehr unzufrieden (n=21). Keine Angabe zur Zufriedenheit machten die Besitzer von acht Hündinnen.

Zum Zeitpunkt der Befragung wollten die Besitzer von 53 Hündinnen die Behandlung weiterführen. Gründe, die Behandlung nicht wieder vorzunehmen, waren bei 46 Hündinnen u.a. eine mit oder ohne medizinische Indikation durchgeführte chirurgische Kastration (n=23), eine iL (n=13), eine DL (n=4) oder das Auftreten von Fellveränderungen (n=5) oder Veränderungen im Verhalten (n=6). Die Besitzer von drei Hündinnen hatten sich zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht für oder gegen eine Weiterbehandlung entschieden.

5. Diskussion

Die Behandlung mit Suprelorin® zur Läufigkeitsunterdrückung der Hündin war bei 48% der in dieser Studie eingeschlossenen Hündinnen erfolgreich. Der häufigste Behandlungsmisserfolg war bedingt durch das Auftreten einer iL (35%) oder DL (11%).

Die Induktion einer Läufigkeit nach Anwendung eines GnRH-Depotanalogons ist aus früheren Studien ^{14,37,48} bekannt und auf die initiale Gonadotropinfreisetzung zurückzuführen ¹⁶. Letztere soll jedoch bei Applikation im Metöstrus durch den negativen Feedback-Mechanismus von Progesteron auf die Hypophyse verhindert werden, wie die Ergebnisse einer experimentellen Studie ¹⁴ belegen. Keine der im Metöstrus bei einem Serumprogesteronwert > 5 ng/ml behandelten Versuchshündinnen zeigte einen Östrogeneinfluss, wohingegen alle im Anöstrus behandelten Hündinnen läufig wurden. In der hier präsentierten Studie wurde jedoch nur bei 44 von 88 Hunden, die bei Progesteronwerten > 5 ng/ml oder innerhalb von 35 Tagen nach Ende der letzten Läufigkeit und somit wahrscheinlich im Metöstrus mit DA behandelt wurden, die Läufigkeit erfolgreich unterdrückt. Im Unterschied zu den Ergebnissen bei den Versuchshündinnen ¹⁴ wurden 13 Hündinnen, die innerhalb von 35 Tagen nach Ende der letzten Läufigkeit behandelt wurden sowie 26 Hündinnen trotz eines bestätigten Progesteronwertes > 5 ng/ml läufig. Weder die Höhe des Progesteronspiegels bei Werten über 5 ng/ml noch der Zeitpunkt der Behandlung innerhalb von 35 Tagen nach Ende der Läufigkeit hatten einen Einfluss auf den Behandlungserfolg. Bisher wurde die Progesteronwertbestimmung vor der Behandlung zur Bestätigung des Metöstrus angeraten, um Hündinnen mit einer anovulatorischen Läufigkeit auszuschliessen. In unserer Studie zeigte dieses Vorgehen jedoch keinen deutlichen Vorteil, da Hunde mit einem Progesteronwert > 5 ng/ml ungefähr gleich häufig eine iL zeigten wie Hunde, die ohne Progesteronwertbestimmung innerhalb von 35 Tagen nach Ende der Läufigkeit behandelt wurden.

In welchem Ausmass das Zyklusstadium einen Einfluss auf die Inzidenz der iL hat, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden, da nahezu ausschliesslich im Metöstrus behandelte Hündinnen in der Studie erfasst wurden. Neben sechs präpubertären Hündinnen und sieben mit Gestagen vorbehandelten Hündinnen wurde eine Hündin 150 Tage nach Ende der Läufigkeit und damit vermutlich im Anöstrus

behandelt. Letztere zeigte entgegen der Erwartung keine induzierte Läufigkeit. Dies bestätigt, dass eine DA-Behandlung im Anöstrus nicht zwingend zur Induktion eines Östrus führt ³⁹.

Aus der vorliegenden Studie geht deutlich hervor, dass trotz einer Behandlung im Metöstrus eine Läufigkeitsinduktion nicht ausgeschlossen werden kann, sondern sogar bei 44% der Fälle zu erwarten ist. Es erstaunt daher nicht, dass auch eine Vorbehandlung mit Gestagenen eine iL nicht ausschliesst. Eine von drei hier präsentierten Hündinnen, die zum Zeitpunkt der ersten Implantation noch unter der Wirkung von Proligeston standen, zeigte eine iL. Über die Kombinationstherapie von Gestagenen und GnRH-Agonisten zur Vermeidung eines induzierten Östrus wurden bisher verschiedene Erfolgsraten publiziert. Während bei 10 Hündinnen, die über je sieben Tage mit 2 mg MA vor- und nachbehandelt wurden, keine Läufigkeit induziert wurde ³⁷, zeigten vier von fünf Hündinnen nach Anwendung eines ähnlichen Protokolls einen induzierten Östrus ³⁹. Als Erklärung für den Misserfolg wurde eine gestagenbedingte Sensibilisierung des Ovars für Gonadotropine diskutiert, da mit MA und DA behandelte Hündinnen trotz niedriger LH-Konzentrationen hohe Östrogenkonzentrationen hatten ³⁹. Weder der negative Feedback-Mechanismus von natürlichem Progesteron noch der von synthetischen Gestagenen scheint also den initialen „Flare-Up“-Effekt der GnRH-Agonisten und die damit verbundene Läufigkeit in allen Fällen zu unterdrücken.

Während die induzierte Läufigkeit v.a. für den Besitzer, nicht jedoch für die Hündin problematisch ist, ist eine persistierende Läufigkeit, wie sie in der vorliegenden Studie bei 11% der Hündinnen auftrat, kritischer zu beurteilen. Sie kann bei längerem Bestehen zu schweren klinischen Störungen führen ¹¹⁸. Initial kann eine länger andauernde Östrogenexposition, wie z.B. bei östrogensezernierenden Follikelzysten oder Ovarialtumoren, zu einer Thrombozytose und oder Leukozytose führen ¹¹⁹. In der Folge tritt eine durch eine Panzytopenie gekennzeichnete Knochenmarksuppression auf, die unter Umständen lebensbedrohlich ist. Blutbildveränderungen in Form einer leichtgradigen Thrombozytose wurden nur bei einer Barsoihündin mit einer seit zwei Monaten persistierenden DL, bilateralem Haarausfall, Vulvaschwellung und verhornten Superfizialzellen im Vaginalabstrich, beobachtet (Abb. 3a-c). Die nach DA-Behandlung

bei weiteren 10 Hündinnen aufgetretene Dauerläufigkeit äusserte sich durch persistierenden Vaginalausfluss, Attraktivität für Rüden, Vulvaschwellung, versuchte oder erfolgte Deckakte und/oder „östrogenbedingte“ Fellveränderungen.

Die Ursache einer durch DA induzierten DL ist bisher nicht endgültig geklärt. Möglicherweise findet keine vollständige Downregulation durch den GnRH-Agonisten statt. In zwei Studien, welche die Plasmagonadotropinspiegel von kastrierten Beaglehündinnen oder kastrierten harninkontinenten Hündinnen verschiedener Rassen nach Behandlung mit GnRH-Depotanaloga untersuchten, wurde festgestellt, dass es zwar regelmässig zu einem Abfall der LH-, nicht jedoch der FSH-Konzentrationen auf basale Spiegel kommt^{71,72}. Während des Beobachtungszeitraums von bis zu 20 Wochen wurden nach Downregulation intermittierend FSH-Peaks sowie in einem Fall auch eine verzögerte FSH-Downregulation beobachtet^{71,72}. Wenn man diese Beobachtungen auf intakte Hündinnen überträgt, könnten sowohl eine verzögerte FSH-Downregulation als auch vereinzelte FSH-Peaks nach DA-Behandlung eine vorübergehende Östrogenproduktion mit den folgenden Läufigkeitsanzeichen erklären. Da für eine Ovulation ein LH-Peak erforderlich ist, bleibt diese bei einer niedrigen LH-Konzentration nach Downregulation aus. Möglicherweise führt dies zusammen mit der intermittierenden FSH-Ausschüttung oder der fehlenden FSH-Downregulation zu einer permanenten Follikelstimulation mit nachfolgender Zystenbildung, woraus die DL resultieren könnte.

Diese Hypothese wird untermauert durch die pathohistologischen Befunde der Barsoihündin mit DL. Diese zeigte neben einer ausgeprägten glandulärzystischen Endometriumhyperplasie auch beidseits Ovarialzysten, die bei der Ultraschalluntersuchung des Reproduktionstraktes vor der DA-Behandlung nicht festgestellt wurden. Es liegt daher nahe, dass die Zystenentstehung im kausalen Zusammenhang mit der DA-Behandlung stand. Diese Theorie deckt sich mit einem kürzlich publizierten Fallbericht über eine Hündin, welche nach Suprelorin®-Behandlung dauerläufig wurde und bei der ultrasonografisch beidseits Ovarialzysten diagnostiziert wurden¹²⁰.

Auffällig war, dass Hündinnen, die eine iL oder eine DL zeigten, signifikant bzw. tendenziell älter waren als Hündinnen ohne Östrogeneinfluss nach DA-Behandlung. Dies könnte mit der Höhe der Gonadotropinsekretion zusammenhängen, da diese bei intakten

Hündinnen mit zunehmendem Alter steigt ⁷⁰, so dass bei älteren Hündinnen eine inkomplette Downregulation der FSH-Sekretion möglicherweise zu höheren Peaks und damit zu klinischen Anzeichen einer Läufigkeit führt. Neben der altersabhängigen Höhe der Gonadotropinsekretion könnte ursächlich auch über eine niedrigere Empfänglichkeit der Gonaden jüngerer Hündinnen spekuliert werden. Diese Annahme wird durch die weniger stark ausgeprägten Läufigkeitsanzeichen oder dem gehäuftten Auftreten eines Splitöstrus bei jüngeren Hündinnen unterstützt ¹²¹. Auch wenn die zugrunde liegende Ursache für die Altersabhängigkeit der Läufigkeitsdurchbrüche nach DA-Behandlung noch durch weitere Studien zu klären ist, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie deutlich, dass die Anwendung bei älteren Hündinnen häufiger zu einem Behandlungsmisserfolg führt.

Eine Metropathie entwickelten 16 Hündinnen nach DA-Behandlung. Das Auftreten einer M in Form einer Pyometra nach Suprelorin[®]-Behandlung ist bereits bei Hündinnen beschrieben worden ^{38,48}. Als Ursache wurde ein initialer Progesteronanstieg diskutiert, der bei vorbestehenden Uteruspathologien ein forcierender Faktor sein könnte ⁴⁸. Auffällig in der vorliegenden Studie ist, dass 10 der 16 Hündinnen mit M zuvor entweder eine iL oder eine DL gezeigt hatten. Der Zusammenhang zwischen einer DL und einer M war dabei statistisch nachweisbar. Der Östrogeneinfluss scheint somit eine Rolle bei der Pathogenese der M zu spielen. Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Hunde wurden in der Mehrheit unter dem Einfluss eines endogenen oder exogenen Gestagens mit DA behandelt, so auch alle 16 Hündinnen mit M. Führt eine DA-Behandlung im Metöstrus zu einer Läufigkeitsinduktion, wirken gleichzeitig Östrogen und Progesteron auf den Uterus. Die gleichzeitige Wirkung der beiden Steroidhormone scheint das Entstehen einer M zu begünstigen. So wurden Metropathien früher gehäuft nach der inzwischen obsoleten Östrogenbehandlung zur Nidationsverhütung beobachtet ¹²²⁻¹²⁴. Vermutet wird, dass Östrogen den Progesteroneffekt auf das Endometrium verstärkt und durch Öffnen der Zervix aufsteigende bakterielle Infektionen begünstigt ¹²⁴. Der durch Östrogen potenzierte Progesteroneffekt auf den Uterus wird in einer experimentellen Studie belegt, in der eine kombinierte Östrogen-Gestagentherapie den gleichen pathologischen Effekt auf den Uterus zeigte wie die alleinige Gestagentherapie in dreifacher Dosierung ¹²⁵.

Ob die DA-Behandlung unter Progesteroneinfluss tatsächlich ein höheres Risiko für die Entstehung einer M birgt als die Behandlung in anderen Zyklusstadien, muss in zukünftigen Studien geklärt werden. Sollte sich diese Hypothese bestätigen, wäre sowohl von einer DA-Applikation im Metöstrus als auch von einer Gestagenvorbehandlung abzuraten.

Die in der vorliegenden Studie bei 16% liegende Inzidenz für Metropathie erscheint auf den ersten Blick hoch, liegt aber unter der in einer anderen Studie ermittelten Inzidenz für Pyometra ohne vorherige DA-Behandlung ¹²⁶. In letzterer zeigten rund 25% der Hunde bis zum Alter von 10 Jahren eine Pyometra. Der direkte Vergleich beider Studien muss jedoch unter der Berücksichtigung folgender Aspekte erfolgen. Die Gleichstellung von Pyometra und Metropathie ist kritisch zu werten, allerdings war in beiden Studien aufgrund ihres retrospektiven Charakters eine eindeutige Klassifikation der Metropathie nicht möglich. Zudem wurden in der zitierten Studie ¹²⁶ nur Hündinnen im Alter von bis zu 10 Jahren erfasst. Vergleicht man dennoch das Metropathie- bzw. Pyometrarisiko bezogen auf die jeweiligen Alterskategorien, erkennt man einerseits in beiden Studien das mit zunehmendem Alter steigende Metropathierisiko und andererseits eine Vervielfachung des Risikos durch die DA-Behandlung. Dass das Alter bei der ersten DA-Behandlung einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten einer M hat, zeigt sich nach Vergleich der Inzidenz bei Hündinnen unter drei Jahren mit der bei älteren Hündinnen. Während bei ersteren das Risiko unter 3% liegt, beträgt es bei letzteren 44%. Zudem entwickelten alle vier Hunde, die bei Erstbehandlung älter als 10 Jahre waren, eine M. Dieses mit zunehmendem Alter erhöhte Metropathierisiko impliziert, dass die Besitzer dringend über das hohe Risiko und vor allem über die klinischen Symptome einer M aufgeklärt werden sollten, falls die erste DA-Behandlung nach Beginn des vierten Lebensjahres vorgenommen wird.

Eine klinische Symptomatik mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens war nur bei sechs der 16 Hündinnen mit M erkennbar. In den meisten Fällen wurden die Hunde dem behandelnden Tierarzt aufgrund des Vaginalausflusses vorgestellt. Das häufig ungestörte Allgemeinbefinden sowie die Eigenschaften des Vaginalausflusses sprechen dafür, dass es sich nicht bei allen 16 Hündinnen mit M um eine Pyometra handelte. Diese Hypothese wird unterstützt durch die in drei Fällen gestellte histologische oder

sonografische Diagnose einer glandulärzystischen Endometriumhyperplasie. Während bei Hündinnen mit M früher die Ovariohysterektomie die Therapie der Wahl war, wird heute zunehmend häufiger auch eine konservative Therapie zur Erhaltung der Reproduktionsorgane vorgenommen ¹²⁷. In der vorliegenden Studie wurden zwei Hündinnen mit M nach DA-Behandlung durch eine Implantatentfernung und Antibiose erfolgreich behandelt. Die zuvor bestehende glandulärzystische Endometriumhyperplasie war bei der ultrasonografischen Kontrolle nach Implantatentfernung nicht mehr ersichtlich. Eine Ovariohysterektomie ist somit zur Therapie einer M nach DA-Behandlung nicht zwingend notwendig. Die konservative Therapie sollte jedoch nur nach Abwägung von Nutzen und Risiko der chirurgischen Intervention vorgezogen werden.

Neben Alter und Hormonbehandlung werden als weitere Risikofaktoren bei der Entstehung einer M auch Rasse und Parität diskutiert ^{123,126,128-130}. Während die vorliegenden Daten keinen Einfluss der Parität auf das Metropathierisiko belegen, unterstützen sie die bereits beschriebene Rasseprädisposition für Metropathie, welche auf eine genetische Komponente bei deren Entstehung hinweist ¹²³. Obwohl wegen der wenigen Vertreter der einzelnen Rassen in der vorliegenden Studie eine statistische Auswertung der Rasseprädisposition für M nach DA-Behandlung nicht möglich ist, fällt auf, dass in Übereinstimmung mit der Literatur Berner Sennenhündinnen über- ¹²³ und Boxerhündinnen untervertreten ¹³¹ waren.

Inwieweit ein höheres Körpergewicht tatsächlich das Risiko für Metropathie nach DA-Behandlung erhöht oder ob dies durch eine Prädisposition bestimmter schwerer Hunderassen für M bedingt ist, kann aus der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden. Das körpergewichtsbezogene Risiko könnte auch mit der Dosierung pro kg Körpergewicht zusammenhängen, da auch schwerere Hunde in der Regel nur ein 4.7 mg Implantat und daher bezogen auf ihr Körpergewicht eine niedrigere DA-Dosis erhielten. Diese Hypothese wird belegt durch die Beobachtung, dass eine niedrigere DA-Dosierung tendenziell eine M begünstigte. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass eine niedrige Dosierung keine ausreichende Downregulation verursacht. Die daraus resultierende kombinierte Östrogen- und Progesteronwirkung auf den Uterus könnte wie bereits erwähnt zu einer Uteruspathologie führen.

Auf die Inzidenz von iL, DL und M hatte neben den bereits diskutierten Risikofaktoren auch die Anzahl der Behandlungen einen Einfluss. Je häufiger die Behandlung wiederholt wurde, desto seltener traten diese Nebenwirkungen auf. Hier scheint ein Selection Bias vorzuliegen, da bei Auftreten von Nebenwirkungen die Hündinnen oftmals nicht weiterbehandelt wurden. Dennoch bleibt festzuhalten, dass falls die erste Implantation erfolgreich war, das Risiko für Nebenwirkungen bei Fortsetzung der Behandlung für die entsprechende Hündin kleiner ist als bei der ersten Behandlung. Dies ist für die Besitzerkommunikation über den weiteren Behandlungserfolg entscheidend.

Nach präpubertärer Behandlung mit DA kam es weder in der vorliegenden noch in anderen Studien zu einer DL oder M, wohingegen eine Läufigkeit, wie aus der Literatur bekannt, altersabhängig induziert wurde ^{46,47}. Vier im Alter von sechs bis acht Monaten behandelte Hündinnen zeigten innerhalb von 14 Tagen eine iL. Die jüngste, mit fünf Monaten behandelte Hündin, zeigte keine iL und wurde zweimal nachbehandelt ohne dass unerwünschte Nebenwirkungen auftraten. Als Ursache für das Ausbleiben der iL in diesem Alter wurden eine unausgereifte Hypothalamus-Hypophysen-Achse oder unausgereifte Ovarien diskutiert ⁴⁶. Weder das Körpergewicht noch das Wachstum scheinen durch einen GnRH-Agonisten deutlich beeinträchtigt zu werden ⁴⁶. Dies und das Ausbleiben unerwünschter Nebenwirkungen wie DL oder M könnte dazu führen, dass die Zukunft der Läufigkeitsunterdrückung in der DA-Behandlung vor Erreichen der Geschlechtsreife liegt. Die Durchführung von Studien mit grösseren Fallzahlen und einem längeren Beobachtungsintervall sind hierfür erforderlich.

Keine der präpubertär mit DA behandelten Hündinnen, dafür ein Drittel aller postpubertär behandelten Hündinnen, zeigte im Anschluss an die Behandlung Symptome einer Scheinträchtigkeit. Das Auftreten einer S ist bei einer zyklierenden Hündin als physiologisch zu werten. Rund 87% aller intakten Hündinnen zeigen mehr als eine S innerhalb ihres Lebens ¹³². Als Ursache für diese wird der Abfall der Progesteronkonzentration diskutiert, der zum Ende des Metöstrus, kurz nach der Durchführung einer Gonadektomie oder nach Absetzen einer Gestagentherapie auftritt. Nicht jeder Progesteronabfall führt jedoch zwangsläufig zu einer S ¹³³. Nur bei Hündinnen, die auf den abrupten Progesteronabfall mit einem steilen Prolaktinanstieg reagierten, wurden die typischen Symptome einer S beobachtet ¹³³. Dabei scheint die

Höhe der Prolaktinkonzentration jedoch keine Rolle zu spielen, da sich diesbezüglich Hündinnen mit und ohne S nicht unterscheiden. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine S durch eine verstärkte Expression von Prolaktinrezeptoren begünstigt wird.

Das Auftreten von S nach DA-Behandlung ist bereits in der Literatur beschrieben³⁸. Auffällig in der vorliegenden Studie ist das zeitgleiche Auftreten von S und Anzeichen eines Östrogeneinflusses bei 13 Hündinnen. Dies lässt vermuten, dass die nach DA-Behandlung induzierte Östrogenausschüttung an der Entstehung der S beteiligt ist. Zudem wurden all diese Hündinnen im Metöstrus behandelt. Daher könnte Östrogen allein oder auch in Kombination mit Progesteron am Auftreten der S beteiligt sein. Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass Östrogen bei Hündinnen zu einer Proliferation von Stroma und Gängen in den Milchdrüsen führt und dass die kombinierte Gabe von Östrogen und Progesteron eine Proliferation des sekretorischen Epithels und einen Anstieg der Prolaktin produzierenden Zellen bewirkt¹³⁴. Weitere Hinweise für die begünstigende Wirkung von Progesteron und Östrogen sind einerseits die bei der Inzidenz für S und Östrogeneinfluss vorliegende Abhängigkeit vom Alter bei DA-Erstbehandlung im Metöstrus sowie andererseits die Abnahme des Auftretens beider Nebenwirkungen bei wiederholter Behandlung. Zur Klärung der Pathogenese der S könnte die Bestimmung der Prolaktinrezeptorexpression und der Hormonkonzentrationen vor und nach DA-Applikation unter Berücksichtigung der klinischen Befunde beitragen.

Neben dem Östrogeneinfluss und dem Auftreten einer Metropathie oder einer Scheinträchtigkeit wurden auch Nebenwirkungen nach DA-Behandlung beobachtet, die denen nach Kastration ähneln. Eine Gewichtszunahme nach DA-Behandlung wurde bei 27% der Hündinnen beobachtet. Ebenfalls zählten Betteln und Appetit zu den am häufigsten genannten stärker ausgeprägten Verhaltensveränderungen. Sowohl ein gesteigerter Appetit als auch vermehrtes Betteln und eine Gewichtszunahme werden häufig nach Gonadektomie beobachtet¹³⁵⁻¹³⁷. Die Inzidenz für letztere wird in der Literatur mit 21%^{138,139} angegeben und ist daher vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen nach DA-Behandlung. Als Ursachen der kastrationsbedingten Gewichtszunahme werden eine erhöhte Futteraufnahme, ein erniedrigter Energiebedarf und eine geringere Aktivität diskutiert^{135,136,140}. Eine erfolgreiche DA-Behandlung führt

ebenfalls wie die Gonadektomie zum Abfall der Plasmakonzentration der Sexualsteroiden, welche an der Energiehomöostase beteiligt sind ¹⁴¹. Es erstaunt daher nicht, dass sowohl in der vorliegenden Studie als auch in früheren Studien als Nebenwirkung der DA-Behandlung eine Gewichts- und/oder Appetitzunahme beobachtet wurde ^{85,142,143}. Desweiteren wurde diskutiert, dass auch die Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse und/oder der somatotropen Achse an den kastrationsbedingten Nebenwirkungen beteiligt sein könnte ^{144,145}. Da die Gonadotropinserumkonzentrationen von DA-behandelten Tieren niedrig, von gonadektomierten Tieren dagegen hoch sind, ist auszuschliessen, dass diese auf den bei beiden Tiergruppen beobachteten gewichtssteigernden Effekt einen Einfluss haben.

Eine Gewichtsabnahme nach DA-Behandlung wurde lediglich bei 2% der Hündinnen festgestellt. In einen Fall war diese vermutlich krankheitsbedingt infolge der Metropathie. Die zweite Hündin zeigte eine Dauerläufigkeit, so dass hier vermutlich der anorexigene Effekt von Östrogen ¹⁴¹ zur Gewichtsabnahme führte.

Die in dieser Studie beobachteten Fellveränderungen wurden anhand ihrer Art und Ausprägung subjektiv in „kastrationsbedingte“ und „östrogenbedingte“ Veränderungen eingeteilt. „Kastrationsbedingte“ Fellveränderungen, welche dem klinischen Bild der nach Kastration auftretenden Fellveränderungen entsprachen, traten bei 21% der DA-behandelten Hunde auf. Die Hunderassen Cocker Spaniel, Eurasier und Neufundländer, die unter anderen in der Literatur zu den Risikorassen für Fellveränderung nach Kastration zählen ^{2,4}, waren auch in der vorliegenden Studie mit „kastrationsbedingten“ Fellveränderungen überrepräsentiert. Die Inzidenz der Fellveränderungen nach DA-Behandlung scheint mit der nach Frühkastration ⁴ vergleichbar zu sein. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass höchstwahrscheinlich vermehrt Risikorassen für Fellveränderungen nach Kastration in die Studie eingeschlossen wurden, da 28% der Besitzer als Grund für die DA-Behandlung das Risiko einer Fellveränderung nach chirurgischer Kastration angaben.

Diese Nebenwirkung der DA-Behandlung, die „kastrationsbedingte“ Fellveränderung, wurde im Vorfeld der Studie nicht erwartet, da durch die Gabe von GnRH-Depotanaloga eine subjektive Verbesserung der Fellqualität bei 11 von 14 gonadektomierten Hunden mit Fellveränderung nach Kastration beschrieben wurde ⁷⁷. Als Ursache der

Fellveränderung nach Kastration wurde eine Hypoprolaktinämie infolge der gestörten Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse ¹⁴⁵ diskutiert, da Hündinnen nach Gabe eines Prolaktininhibitors ¹⁴⁶ sowie Prolaktinknockout-Mäuse ¹⁴⁷ ähnliche Fellveränderungen zeigen. Der Therapieeffekt von Östrogen bei Fellveränderungen nach Kastration würde die Hypothese der Hypoprolaktinämie unterstützen, da Östrogene fördernd auf die Prolaktinbildung wirken ^{148,149}. Eine direkte Wirkung der Östrogene auf den Haarfollikelzyklus wurde vermutet, ein Östrogen- oder ein Östrogenrezeptormangel bei Fellveränderungen konnte jedoch nicht belegt werden ¹⁵⁰. Nach erfolgreicher DA-Behandlung ist ein Abfall der Östrogenkonzentration zu erwarten. Ob und wie sich die Prolaktinsekretion der Hündin nach DA-Behandlung ändert, ist bisher nicht bekannt. Auch wenn der pathophysiologische Mechanismus, welcher zu den Fellveränderungen nach Kastration oder nach DA-Behandlung führt, ungeklärt bleibt, so ist doch anzunehmen, dass es sich in beiden Fällen um den gleichen Mechanismus handelt. Deutlich zeigt die vorliegende Studie, dass aufgrund des Auftretens von Fellveränderungen nach DA-Behandlung diese für Ausstellungshunde mit Risiko für Fellveränderungen nach Kastration keine gute Alternative zur Gonadektomie darstellt. Der Vorteil gegenüber einer Gonadektomie besteht jedoch in der Reversibilität der Wirkung und damit auch der Nebenwirkungen.

Neben den „kastrationsbedingten“ Fellveränderungen wurden in der vorliegenden Studie bei sieben Hündinnen Fellveränderungen festgestellt, die klinisch denen bei einem Hyperöstrogenismus auftretenden Veränderungen entsprechen. Ein Hyperöstrogenismus, wie er zum Beispiel oftmals bei Granulosa- oder Sertolizelltumoren beobachtet wird, kann zu symmetrischer bilateraler Alopezie des Rumpfes und bei fortschreitender Erkrankung zu einer Hyperpigmentation der Haut führen ¹⁵¹⁻¹⁵³. Besonders von der Alopezie betroffene Regionen sind dabei die Flanken, das ventrale Abdomen, das Perineum und der Leistenbereich. Der deutliche Zusammenhang zwischen den subjektiv bestimmten „östrogenbedingten“ Fellveränderungen und dem Auftreten einer DL, lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Fellveränderungen korrekt klassifiziert wurden und wahrscheinlich tatsächlich auf den Östrogeneinfluss nach DA-Behandlung zurückzuführen sind. Dafür spricht auch die Verbesserung der Fellveränderungen noch unter der Wirkung von DA. Der GnRH-Agonist hat daher

höchstwahrscheinlich nicht direkt, sondern indirekt über die unerwünschte initiale Östrogenausschüttung die Alopezie verursacht.

Eine Harninkontinenz erstmals nach DA-Behandlung wurde bei 5% der Hündinnen der vorliegenden Studie beobachtet. Die HI ist die häufigste Nebenwirkung der chirurgischen Kastration der Hündin, wobei die Rasse, das Körpergewicht und der Kastrationszeitpunkt entscheidend sind. Sie wird für Hunde mit einem Körpergewicht über 20 kg mit einer Inzidenz von 31% angegeben ¹. Die Inzidenz der vorliegenden Studie ist somit im Vergleich eher niedrig. Einschränkend zu erwähnen ist allerdings das kurze mediane Beobachtungsintervall, da Hündinnen im Durchschnitt erst 2.9 Jahre nach Gonadektomie eine HI zeigten ⁴. Ferner nahm das Auftreten der HI mit zunehmendem Beobachtungsintervall in der vorliegenden Studie zu, so dass die tatsächliche Inzidenz für HI höher liegen könnte. Andererseits ist davon auszugehen, dass vermehrt Risikorassen für HI in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, da sich die Besitzer von 35 Hündinnen aufgrund einer befürchteten HI gegen eine Gonadektomie und für die DA-Behandlung entschieden. Interessanterweise zeigte in der vorliegenden Studie kein Vertreter der typischen Risikorassen für kastrationsbedingte HI eine Inkontinenz. So blieben u.a. alle sechs mit DA behandelten Boxerhunde nach DA-Behandlung kontinent, obwohl für diese Rasse nach Kastration eine HI-Inzidenz von bis zu 65% angegeben wird ¹. Dies impliziert, dass die DA-Behandlung für Risikorassen eine geeignete Alternative zur chirurgischen Kastration darstellt.

Die Ursache für die HI nach Gonadektomie wird in einer Abnahme des urethralen Verschlussdruckes ^{60,61} sowie einer Detrusorinstabilität ⁶² gesehen. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist nach wie vor nicht geklärt. Neben der Östrogendefizienz wurde eine kausale Beteiligung der nach Kastration erhöhten Gonadotropinspiegel vermutet. Eine Behandlung mit GnRH-Agonisten, welche die Gonadotropinserumkonzentrationen auf basale Spiegel senken, führte bei 50% der Hündinnen mit reduziertem urethralen Verschlussdruck zur Kontinenz ^{71,73}. Da dieser jedoch auch nach erfolgreicher Behandlung unverändert blieb und zudem die Gonadotropinspiegel nicht mit dem Behandlungserfolg assoziiert waren, wurde ein direkter GnRH-Effekt auf die Blasencompliance diskutiert ⁷³. In der Tat konnte durch die

GnRH-Behandlung bei kontinenten kastrierten Hündinnen eine Erhöhung der Blasenkapazität belegt werden ¹⁵⁴.

Dass in der vorliegenden Studie Hündinnen nach DA-Behandlung eine HI zeigten, lässt vermuten, dass auch bei diesen der urethrale Verschlussdruck durch die DA-Behandlung abnimmt. Da eine DA-Behandlung die Gonadotropinspiegel auf basale Spiegel senken sollte, ist die HI, die nach DA-Behandlung beobachtet wurde, vermutlich nicht auf die übergeordneten Reproduktionshormone, sondern eher auf das Fehlen der Sexualsteroiden zurückzuführen. Für einen gemeinsamen Pathomechanismus der HI nach Kastration oder nach DA-Behandlung spricht, dass drei der fünf nach DA-Behandlung inkontinenten Hündinnen die typischen Symptome einer kastrationsbedingten HI, unwillkürlicher Harnverlust v.a. im Liegen und im Schlaf, zeigten und zudem die klassische Behandlung der kastrationsbedingten HI, die Gabe von Phenylpropanolamin, zum sofortigen Sistieren der HI führte. Die niedrigere Inzidenz der HI nach DA-Behandlung als nach Gonadektomie könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei einigen Hündinnen der Abfall des Verschlussdruckes durch die gleichzeitige Erhöhung der Blasenkapazität durch den GnRH-Agonisten kompensiert wurde.

Eine oder mehrere Verhaltensveränderung/en nach DA-Behandlung gaben die Besitzer von 54% der Hündinnen an. Diese Inzidenz liegt etwas höher als die mit 43% nach Gonadektomie beobachtete Inzidenz von Verhaltensveränderungen ¹³⁸. Diese Verhaltensänderungen wurden von den Besitzern der mit DA behandelten Hündinnen mehrheitlich als unerwünscht beurteilt. Im Gegensatz dazu wurden die Verhaltensänderungen von Rüden nach DA-Applikation als Verbesserung beurteilt ⁵⁹. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass nach der DA-Behandlung bei Rüden v.a. die typischen unerwünschten Verhaltensmuster von Rüden wie Besteigen, Harn markieren, Streunen und Dominanzverhalten gegenüber Rüden beurteilt wurden. In der vorliegenden Studie wurden die Hündinnenbesitzer dagegen zu allen Verhaltensänderungen, die nach DA-Applikation auftraten, befragt. Da die meisten erfassten Kriterien nur vereinzelt und zudem unterschiedlich in der Ausprägung von den Besitzern beurteilt wurden, wird im Folgenden nur auf die häufig genannten Verhaltensveränderungen, Steigerung der Anhänglichkeit (17%), des Markierverhaltens (17%) und der Aggressivität gegenüber Artgenossen (11%), eingegangen.

Übereinstimmende Aussagen lagen auch zur Steigerung des Appetits und des Bettelverhaltens vor, welche bereits zusammen mit der Körpergewichtszunahme diskutiert wurden. Eine Steigerung der Anhänglichkeit wurde signifikant häufiger bei Hündinnen beobachtet, die nach DA-Behandlung eine Scheinträchtigkeit zeigten. Aufgrund dieses deutlichen Zusammenhangs könnte die Anhänglichkeit prolaktinbedingt sein. Es ist bekannt, dass Prolaktin sowohl bei innerartlichen als auch bei zwischenartlichen Interaktionen erhöht ist ^{155,156}. Über eine Zunahme des Markierverhaltens wurde ebenfalls bei 17% der Hündinnen berichtet. Diese wurde v.a. bei Hündinnen beobachtet, die einen Östrogeneinfluss zeigten. Es ist bekannt, dass Hündinnen im Proöstrus und Östrus ein deutlich stärkeres Markierverhalten zeigen als im Anöstrus ¹⁵⁷. Neben der erhöhten Östrogenserumkonzentration ist in diesen Zyklusphasen auch die Testosteronserumkonzentration, welche für das Harnmarkieren bei Rüden verantwortlich gemacht wird ⁵⁹, deutlich erhöht ¹⁵⁸. Da die Östrogenbildung über die Aromatisierung der Androgene erfolgt, könnte das gehäufte Markieren bei Hündinnen unter Östrogeneinfluss sowohl östrogen- als auch testosteronabhängig sein. Die Ursache der Zunahme der Aggressivität gegenüber Hunden, welche bei 11% der Hunde nach DA-Behandlung von den Besitzern beobachtet wurde, kann nur unter Vorbehalt diskutiert werden, da es sich hier um eine Besitzerbeobachtung und nicht um eine Verhaltensdiagnose handelt. Es ist unklar, welche Form der Aggression vorlag, da zwischen Dominanzaggression und defensiver Aggression nicht unterschieden werden konnte. Auch bei gonadektomierten Hündinnen wird über eine Zunahme der Aggressivität berichtet ^{137,138} und als Ursache das Fehlen der aggressionshemmenden Wirkung von Östrogen diskutiert ¹⁵⁹. Da sowohl Hündinnen, welche eine iL oder DL zeigten, und somit zumindest vorübergehend unter Östrogeneinfluss standen, sowie Hündinnen, welche keine Östrussympptome entwickelten, innerhalb des Beobachtungsintervalls aggressives Verhalten gezeigt hatten, bleibt unklar, welcher Hormonstatus das Auftreten der Aggressivität begünstigt.

Eine Schwellung im Bereich der Implantationsstelle trat bei nur zwei Hündinnen im Anschluss an die Implantation auf. Bereits vom Hersteller wird im Beipackzettel als mögliche Nebenwirkung von Suprelorin® eine mittelgradige Schwellung im Bereich der Implantationsstelle angegeben. Die Schwellung war jedoch für die Hündinnen klinisch unbedeutend und selbstlimitierend. Der von den Besitzern zweier Hündinnen

beschriebene Juckreiz ist nach Kenntnissen des Autors bisher nicht beschrieben, zeigte aber ebenfalls keine klinische Relevanz.

Die DA-Behandlung einer unwissentlich trächtigen Hündin erfolgte vorberichtlich in einer der in dieser Studie eingeschlossenen Fälle. Die Hündin warf sechs Wochen nach der Behandlung drei gesunde Welpen. Bereits in anderen Studien wurde die Verabreichung von DA an trächtige Hündinnen beschrieben ^{14,37}. Hündinnen, die um den 30. Trächtigkeitstag mit einem DA-Depot behandelt wurden, warfen rund 30 Tage später gesunde Welpen ³⁷. In einer älteren Studie wurden zwei Hündinnen ab dem Proöstrus kontinuierlich über 68 bzw. 73 Tage mit dem kurzwirksamen GnRH-Agonisten Nafarelinazetat behandelt und am Tag sechs bis 10 bzw. 13 nach Beginn der Läufigkeit gedeckt. Während eine Hündin vermutlich ihren einzigen Fötus resorbierte, warf die andere Hündin 57 Tage nach dem Deckakt neun gesunde Welpen. Die Behandlung einer trächtigen Hündin mit Depotanaloga bzw. die Langzeitbehandlung mit kurzwirksamen GnRH-Agonisten scheint sich also nicht zwangsläufig negativ auf die Trächtigkeit auszuwirken. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass entweder in einzelnen Fällen keine erfolgreiche Downregulation durch die GnRH-Analoga erfolgt oder dass das Corpus luteum nicht zwingend vom luteotropen Effekt des Gonadotropins LH abhängig ist. Letztere Hypothese wird unterstützt durch die Beobachtung, dass beim Hund nicht LH, sondern Prolaktin über seine Wirkung auf das Corpus luteum und die uteroplazentäre Einheit entscheidend für die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit ist ¹⁶⁰. Grundsätzlich sollte jedoch bei Trächtigkeitsdiagnose nach Behandlung mit einem langwirksamen GnRH-Agonisten eine Implantatentfernung vorgenommen werden, da eine mögliche Lutealinsuffizienz mit folgendem Abort v.a. nach Applikation in der frühen Trächtigkeit nicht sicher auszuschliessen ist ³⁷.

Die Wirkungsdauer der DA-Behandlung bei intakten Hündinnen kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschliessend beurteilt werden, da die meisten Hündinnen nach rund sechs Monaten erneut behandelt oder zwischenzeitlich kastriert wurden. Ein Rückschluss auf die maximale Wirkungsdauer ist nur bei sieben Hündinnen möglich. Die Hündinnen zeigten 201 bis 563 Tage nach der Behandlung eine Läufigkeit, wohingegen eine weitere Hündin zum Zeitpunkt der Befragung 585 Tage nach der Behandlung mit 9.4 mg DA noch nicht wieder läufig geworden war. Beim Rüden beträgt die

Wirkungsdauer von Suprelorin[®] laut Hersteller mindestens sechs Monate. Nach diesem Zeitraum muss zur Aufrechterhaltung der Wirkung eine erneute Behandlung erfolgen. Tatsächlich ist die Wirkungsdauer jedoch individuell sehr verschieden, sie kann bei 4.7 mg Implantaten bei Rüden auch bis zu 12 Monate anhalten ¹⁶¹ oder nach Gabe einer höheren Dosis wie z.B. von 12 mg DA sogar über zwei Jahre betragen ⁵³. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich diese positiv korrelierte Dosis-Wirkungs-Beziehung auch bei Hündinnen. Hündinnen, die bei der Behandlung zwei 4.7 mg Implantate erhalten hatten, waren tendenziell länger supprimiert als Hündinnen, die bei der Behandlung nur ein 4.7 mg Implantat erhalten hatten. Zwischen der auf das Körpergewicht bezogenen Dosierung und der Zeitspanne bis zum Auftreten der Läufigkeit gab es keine nachweisbare Korrelation. Entscheidend für die Wirkungsdauer scheinen also nicht das Körpergewicht der behandelten Hündin, sondern die Anzahl der Implantate pro Behandlung und/oder deren Dosis zu sein. Über diese fehlende Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Wirkungsdauer innerhalb einer Dosiergruppe wurde bereits beim Rüden berichtet ⁵³. Wird eine für einen späteren Zuchteinsatz vorgesehene Hündin mit DA behandelt, muss anhand dieser Resultate berücksichtigt werden, dass es je nach Dosierung länger als 1.5 Jahre dauern kann, bis die Hündin wieder gedeckt werden kann. Um die Wirkungsdauer zu verkürzen, kann jedoch jederzeit das/die Implantat/e wieder entfernt werden. In der vorliegenden Studie zeigten alle vier Hündinnen, denen ohne gleichzeitige oder anschliessende Gonadektomie das Implantat entfernt wurde, innerhalb von 75 bis 101 Tagen eine normale Läufigkeit.

Während auf die Fertilität nach Wirkungsende von DA in der vorliegenden Studie kein Rückschluss gezogen werden kann, konnte die Reversibilität der Downregulation nicht nur im Hinblick auf erneut eintretende Läufigkeitssymptome, sondern auch anhand eines histologischen Befundes belegt werden. Nach elektiver Gonadektomie einer Hündin annähernd sechs Monate nach der zweiten DA-Behandlung waren auf den Ovarien Primordial-, Primär- und Sekundärfollikel sichtbar. Da sich unter Downregulation keine Sekundärfollikel auf den Ovarien befinden ¹⁷, war diese Hündin vermutlich bereits in der Erholungsphase, obwohl die angegebene Wirkungsspanne von sechs Monaten noch nicht abgelaufen war. Bereits früher wurde über eine weniger als sechs Monate anhaltende Wirkung berichtet, da zwei Hündinnen bereits fünf Monate nach der ersten bzw. zweiten Behandlung mit 4.7 mg DA läufig wurden ⁴⁸. Um ein Auftreten einer

Läufigkeit durch ein vorzeitiges Nachlassen der Implantatwirkung zu vermeiden, wurde eine erneute Behandlung bereits nach 4.5 statt nach sechs Monaten vorgeschlagen ⁴⁸. Widersprüchlich dazu sind die eigenen Ergebnisse, welche zeigen, dass ein kürzeres Implantationsintervall mit einer Nachimplantation nach 164 Tagen die Inzidenz einer Läufigkeit nach der zweiten Applikation nicht reduziert, sondern sogar erhöht. Erstaunlich ist, dass sich die erfolgreich nachbehandelten Tiere von den Tieren, die nach Zweitbehandlung eine Läufigkeit durchliefen, im Behandlungsintervall nur durch zwei Wochen unterschieden. Über einen ähnlichen Effekt wurde bereits bei der Kätzin berichtet ⁸⁰. Kätzinnen, die bereits fünf Monate nach der ersten DA-Applikation erneut behandelt wurden, zeigten wie die nur einmalig behandelten Tiere eine Downregulation von Östrogen über durchschnittlich 11 Monate. Eine Wirkungsverlängerung durch eine verfrühte Nachimplantation ist aufgrund dieser Literatur und der vorliegenden Ergebnisse daher fraglich. Weitere Studien sind erforderlich, um ein optimales Behandlungsintervall von DA für die Hündin zu finden.

Zufrieden mit der DA-Behandlung waren 57% der Besitzer, wohingegen 36% unzufrieden waren. In der vorliegenden Studie wurde nicht gefragt, ob und wie gut die Besitzer im Vorfeld der Behandlung über die Umwidmung und mögliche unerwünschte Behandlungseffekte aufgeklärt wurden. So kann nur vermutet werden, dass der Anteil unzufriedener Besitzer durch eine gute Aufklärung hätte reduziert werden können. Dass sich 52% der Besitzer zum Zeitpunkt der Befragung für eine Weiterbehandlung mit Suprelorin[®] aussprachen, deutet darauf hin, dass für diese die DA-Behandlung eine gute Alternative zur Gonadektomie darstellt.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die DA-Behandlung jüngerer Hündinnen Vorteile gegenüber der Gonadektomie bietet. Dies gilt vor allem für Hunde mit einem hohen HI-Risiko nach Gonadektomie, da keine der für HI typischen Rassehündinnen in der vorliegenden Studie eine HI zeigten. Der Hauptvorteil der DA-Behandlung liegt jedoch v.a. in der Reversibilität des Behandlungseffektes, da bei Auftreten von unerwünschten DA-Wirkungen das Implantat jederzeit wieder entfernt werden kann. Um diesen Vorteil nutzen zu können, sollte daher vorsorglich für die DA-Applikation eine Lokalisation gewählt werden, welche ein leichtes Auffinden und Entfernen des Implantates erlaubt. Da auch nach DA-Behandlung Nebenwirkungen wie nach Gonadektomie auftreten

können, kann die DA-Behandlung nicht nur bei Rüden sondern auch bei Hündinnen, als „Kastration auf Probe“ dienen. Treten Nebenwirkungen nach DA-Behandlung auf, so ist zu erwarten, dass diese auch nach Gonadektomie auftreten. Der Umkehrschluss, dass Nebenwirkungen der Gonadektomie nur dann zu erwarten sind, wenn sie nach DA-Behandlung auftraten, ist jedoch unzulässig. Die hormonellen Veränderungen nach DA-Behandlung entsprechen nicht in vollem Umfang denen nach Kastration. Zudem scheint aufgrund der vorliegenden Daten sowohl die Inzidenz als auch das Ausmass der unerwünschten Behandlungseffekte nach DA-Behandlung möglicherweise geringer als nach Gonadektomie zu sein. Von entscheidender Bedeutung vor einer DA-Behandlung ist, dass die Besitzer eingehend über mögliche Nebenwirkungen und hier insbesondere über Metropathie, Dauerläufigkeit und induzierte Läufigkeit informiert werden. Die klinischen Anzeichen einer Metropathie sollten dem Besitzer bekannt sein, da auch wenn die Mehrzahl der Hündinnen mit Metropathie nach DA-Behandlung in der vorliegenden Studie keine schwerwiegenden Allgemeinstörungen zeigten, eine Metropathie lebensbedrohlich sein kann. Ebenso sollte der Besitzer über die Notwendigkeit einer möglichen Ovariohysterektomie und/oder Implantatentfernung aufgeklärt werden. Aufgrund des hohen Risikos einer Metropathie bei älteren Hündinnen ist bei diesen die Anwendung nicht zu empfehlen.

Weitere Studien über die DA-Behandlung in verschiedenen Zyklusstadien mit unterschiedlichen Dosierungen und Bestimmung der hormonellen Abläufe sind notwendig, um ein bestmögliches Behandlungsprotokoll für die Hündin zu finden. Es ist zu erwarten, dass bei DA-Behandlung unter optimalen Bedingungen die Behandlungserfolgsrate von 48% deutlich erhöht werden könnte.

6. Referenzen

1. Arnold S, Arnold P, Hubler M, et al: Incontinentia urinae bei der kastrierten Hündin: Häufigkeit und Rassedisposition. Schweiz Arch Tierheilkd 131:259-263, 1989.
2. Reichler IM: Gesundheitliche Vor- und Nachteile der Kastration von Hündinnen und Rüden. Schweiz Arch Tierheilkd 152:267-272, 2010.
3. Schmeitzel LP: Sex hormone-related and growth hormone-related alopecias. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:1579-1601, 1990.
4. Stöcklin-Gautschi NM: Einfluss der Frühkastration auf die Harninkontinenz und andere Kastrationsfolgen bei der Hündin. Inaugural-Dissertation: Veterinär-Medizinische Fakultät der Universität Zürich, 2000.
5. Scott DW: Seasonal flank alopecia in ovariohysterectomized dogs. Cornell Vet 80:187-195, 1990.
6. Sloth C: Practical Management of Obesity in Dogs and Cats. J Small Anim Pract 33:178-182, 1992.
7. Slauterbeck JR, Pankratz K, Xu KT, et al: Canine ovariohysterectomy and orchiectomy increases the prevalence of ACL injury. Clin Orthop Relat Res:301-305, 2004.
8. van Hagen MA, Ducro BJ, van den Broek J, et al: Incidence, risk factors, and heritability estimates of hind limb lameness caused by hip dysplasia in a birth cohort of boxers. Am J Vet Res 66:307-312, 2005.
9. Reisner IR, Houpt KA, Shofer FS: National survey of owner-directed aggression in English Springer Spaniels. J Am Vet Med Assoc 227:1594-1603, 2005.
10. Selman PJ, Mol JA, Rutteman GR, et al: Effects of progestin administration on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. J Reprod Fertil Suppl 51:345-354, 1997.
11. Henry CJ: The Biology and Pathogenesis of Cancer. In: Withrow SJ, Vail DM (eds): Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (ed 4), St. Louis, Missouri, Saunders, 2007, p 16.
12. Cox JE: Progestagens in bitches: a review. J Small Anim Pract 11:759-778, 1970.
13. Sokolowski JH, Zimbelman RG: Canine reproduction: effects of multiple treatments of medroxyprogesterone acetate on reproductive organs of the bitch. Am J Vet Res 35:1285-1287, 1974.
14. Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, et al: Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. J Reprod Fertil Suppl 57:255-261, 2001.
15. Chrisp P, Goa KL: Nafarelin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. Drugs 39:523-551, 1990.

16. McRae GI, Roberts BB, Worden AC, et al: Long-term reversible suppression of oestrus in bitches with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist. *J Reprod Fertil* 74:389-397, 1985.
17. Lacoste D, Dube D, Trudel C, et al: Normal gonadal functions and fertility after 23 months of treatment of prepubertal male and female dogs with the GnRh agonist [D-Trp6, des-Gly-NH2(10)]GnRH ethylamide. *J Androl* 10:456-465, 1989.
18. Matsuo H, Baba Y, Nair RM, et al: Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 43:1334-1339, 1971.
19. Döcke F: Regulation der Keimdrüsenfunktion. In: Döcke F (ed): *Veterinärmedizinische Endokrinologie*, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag Jena, 1994, pp 399-508.
20. Heber D, Dodson R, Stoskopf C, et al: Pituitary desensitization and the regulation of pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors following chronic administration of a superactive GnRH analog and testosterone. *Life Sci* 30:2301-2308, 1982.
21. Loumaye E, Catt KJ: Homologous regulation of gonadotropin-releasing hormone receptors in cultured pituitary cells. *Science* 215:983-985, 1982.
22. Christie DW, Bell ET: Some observations on the seasonal incidence and frequency of oestrus in breeding bitches in Britain. *J Small Anim Pract* 12:159-167, 1971.
23. Kutzler MA: Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology* 68:354-374, 2007.
24. Olson PN, Bowen RA, Behrendt MD, et al: Concentrations of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus. *Biol Reprod* 27:1196-1206, 1982.
25. Shille VM, Thatcher MJ, Simmons KJ: Efforts to induce estrus in the bitch, using pituitary gonadotropins. *J Am Vet Med Assoc* 184:1469-1473, 1984.
26. Vanderlip SL, Wing AE, Felt P, et al: Ovulation induction in anestrus bitches by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone. *Lab Anim Sci* 37:459-464, 1987.
27. Cain JL, Cain GR, Feldman EC, et al: Use of pulsatile intravenous administration of gonadotropin-releasing hormone to induce fertile estrus in bitches. *Am J Vet Res* 49:1993-1996, 1988.
28. Concannon PW: Induction of fertile oestrus in anoestrous dogs by constant infusion of GnRH agonist. *J Reprod Fertil Suppl* 39:149-160, 1989.
29. Concannon P, Lasley B, Vanderlip S: LH release, induction of oestrus and fertile ovulations in response to pulsatile administration of GnRH to anoestrous dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 51:41-54, 1997.
30. Concannon PW, Temple M, Montanez A, et al: Effects of dose and duration of continuous GnRH-agonist treatment on induction of estrus in beagle dogs: competing and concurrent up-regulation and down-regulation of LH release. *Theriogenology* 66:1488-1496, 2006.
31. Kutzler M, Wheeler R, Volkmann D: Deslorelin implants for the induction of estrus in the bitch. *The European Veterinary Society for Small Animal Reproduction*, 2001.

32. Walter B, Otdorff C, Brugger N, et al: Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-Agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin. *Theriogenology* 75:1125-1129, 2011.
33. Kutzler M, Lamb SV, Volkmann D: Comparison between vestibular and subcutaneous insertion of deslorelin implants for oestrus induction in bitches. *Reprod Domest Anim* 44 Suppl 2:83-86, 2009.
34. Fontaine E, Mir F, Vannier F, et al: Oestrus induction in anoestrous bitches of various breeds using subcutaneous deslorelin implants (Suprelorin®). *The European Veterinary Society for Small Animal Reproduction*, 2010.
35. Volkmann DH, Kutzler MA, Wheeler R, et al: The use of deslorelin implants for the synchronization of estrous in diestrous bitches. *Theriogenology* 66:1497-1501, 2006.
36. Rubion S, Guerin C, Riviere-Godet L, et al: Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing device suppresses FSH and ovarian function in bitches. *Reprod Dom Anim* 79:355, 2003.
37. Wright PJ, Verstegen JP, Onclin K, et al: Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *J Reprod Fertil Suppl* 57:263-268, 2001.
38. Corrada Y, Hermo G, Johnson CA, et al: Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrous bitches. *Theriogenology* 65:366-373, 2006.
39. Sung M, Armour AF, Wright PJ: The influence of exogenous progestin on the occurrence of proestrous or estrous signs, plasma concentrations of luteinizing hormone and estradiol in deslorelin (GnRH agonist) treated anestrous bitches. *Theriogenology* 66:1513-1517, 2006.
40. Bertschinger HJ, Asa CS, Calle PP, et al: Control of reproduction and sex related behaviour in exotic wild carnivores with the GnRH analogue deslorelin: preliminary observations. *J Reprod Fertil Suppl* 57:275-283, 2001.
41. Valiente C, Diaz JD, Rosa DE, et al: Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrous bitches. *Theriogenology* 72:926-929, 2009.
42. Hermo G, Corrada Y, Arias D, et al: Failure of a single GnRH antagonist administration to prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrous bitches *World Small Animal Veterinary Association*, 2006.
43. Heber D, Dodson R, Swerdloff RS, et al: Pituitary receptor site blockade by a gonadotropin-releasing hormone antagonist in vivo: mechanism of action. *Science* 216:420-421, 1982.
44. Valiente C, Romero GG, Corrada Y, et al: Interruption of the canine estrous cycle with a low and a high dose of the GnRH antagonist, acyline. *Theriogenology* 71:408-411, 2009.
45. Mardesic T, Snajderova M, Sramkova L, et al: Protocol combining GnRH agonists and GnRH antagonists for rapid suppression and prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 25:90-92, 2004.
46. Rubion S, Desmoulins PO, Riviere-Godet E, et al: Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology* 66:1651-1654, 2006.

47. Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD, et al: A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology* 66:1507-1512, 2006.
48. Romagnoli: Clinical Use of Deslorelin for the Control of Reproduction in the Bitch. *Reprod Dom Anim* 44 Suppl 2:36-39, 2009.
49. Inaba T, Umehara T, Mori J, et al: Reversible suppression of pituitary-testicular function by a sustained-release formulation of a GnRH agonist (leuprolide acetate) in dogs. *Theriogenology* 46:671-677, 1996.
50. Junaidi A, Williamson PE, Cummins JM, et al: Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reprod Fertil Dev* 15:317-322, 2003.
51. Goericke-Pesch S, Spang A, Schulz M, et al: Recrudescence of spermatogenesis in the dog following downregulation using a slow release GnRH agonist implant. *Reprod Domest Anim* 44 Suppl 2:302-308, 2009.
52. Junaidi A, Williamson PE, Martin GB, et al: Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinising hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants. *Reprod Fertil Dev* 19:891-898, 2007.
53. Junaidi A, Williamson PE, Martin GB, et al: Dose-response studies for pituitary and testicular function in male dogs treated with the GnRH superagonist, deslorelin. *Reprod Domest Anim* 44:725-734, 2009.
54. Riesenbeck A, Klein R, Hoffmann B: Downregulation, eine neue, reversible Möglichkeit zur Ausschaltung der Hodenfunktion beim Rüden. *Praktischer Tierarzt* 83:512-520, 2002.
55. Ludwig C, Desmoulins PO, Driancourt MA, et al: Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormonal castration) in the dog with the GnRH-agonist azagly-nafarelin as a removable implant "Gonazon"; a preclinical trial. *Theriogenology* 71:1037-1045, 2009.
56. Goericke-Pesch S, Wilhelm E, Ludwig C, et al: Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioral problems, and suppression of reproductive function in the male dog. *Theriogenology* 73:920-926, 2010.
57. Tremblay Y, Belanger A: Reversible inhibition of gonadal functions by a potent gonadotropin-releasing hormone agonist in adult dog. *Contraception* 30:483-497, 1984.
58. Goericke-Pesch S, Wilhelm E, Hoffmann B: Hormonelle Downregulation der Hodenfunktion bei Rüde und Kater - eine retrospektive Studie. *Praktischer Tierarzt* 91:563-570, 2010.
59. de Gier J, Vinke C: Use of deslorelin to control hypersexuality in male dogs. *The European Veterinary Society for Small Animal Reproduction*, 2010.
60. Rosin AE, Barsanti JA: Diagnosis of urinary incontinence in dogs: role of the urethral pressure profile. *J Am Vet Med Assoc* 178:814-822, 1981.
61. Arnold S: Bedeutung, Pathophysiologie und Behandlung der Harninkontinenz bei kastrierten Hündinnen. *Habilitationsschrift: Universität Zürich*, 1997.

62. Nickel RF: Studies on the function of the urethra and bladder in continent and incontinent female dogs. PhD Thesis: University Press, 1998.
63. Finco DR, Osborne CA, Lewis RE: Nonneurongenic causes of abnormal micturition in the dog and cat. *Vet Clin North Am* 4:501-516, 1974.
64. Arnold S, Hubler M, Reichler I: Urinary incontinence in spayed bitches: new insights into the pathophysiology and options for medical treatment. *Reprod Domest Anim* 44 Suppl 2:190-192, 2009.
65. El Etreby MF: Effect of cyproterone acetate, levonorgestrel and progesterone on adrenal glands and reproductive organs in the beagle bitch. *Cell Tissue Res* 200:229-243, 1979.
66. Arnold S: Harninkontinenz bei kastrierten Hündinnen. Teil 2: Diagnose und Behandlung. *Schweiz Arch Tierheilkd* 139:319-324, 1997.
67. Mandigers RJ, Nell T: Treatment of bitches with acquired urinary incontinence with oestriol. *Vet Rec* 149:764-767, 2001.
68. Nendick PA, Clark WT: Medical therapy of urinary incontinence in ovariectomised bitches: a comparison of the effectiveness of diethylstilboestrol and pseudoephedrine. *Aust Vet J* 64:117-118, 1987.
69. Janszen BPM, Van Laar PH, Bergmann JGHE: Treatment of urinary incontinence in the bitch: a pilot field study with Incurin. *Vet Q* 19:42, 1997.
70. Reichler IM, Hung E, Jöchle W, et al: FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. *Theriogenology* 63:2164-2180, 2005.
71. Reichler IM, Hubler M, Jöchle W, et al: The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology* 60:1207-1216, 2003.
72. Reichler IM, Barth A, Piche CA, et al: Urodynamic parameters and plasma LH/FSH in spayed Beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment. *Theriogenology* 66:2127-2136, 2006.
73. Reichler IM, Jöchle W, Piche CA, et al: Effect of a long acting GnRH analogue or placebo on plasma LH/FSH, urethral pressure profiles and clinical signs of urinary incontinence due to Sphincter mechanism incompetence in bitches. *Theriogenology* 66:1227-1236, 2006.
74. Reichler IM, Welle M, Sattler U, et al: Comparative quantitative assessment of GnRH- and LH-receptor mRNA expression in the urinary tract of sexually intact and spayed female dogs. *Theriogenology* 67:1134-1142, 2007.
75. Welle MM, Reichler IM, Barth A, et al: Immunohistochemical localization and quantitative assessment of GnRH-, FSH-, and LH-receptor mRNA Expression in canine skin: a powerful tool to study the pathogenesis of side effects after spaying. *Histochem Cell Biol* 126:527-535, 2006.
76. Ponglowhapan S, Church DB, Scaramuzzi RJ, et al: Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptors and their transcribed genes (mRNA) are present in the lower urinary tract of intact male and female dogs. *Theriogenology* 67:353-366, 2007.

77. Reichler IM, Welle M, Eckrich C, et al: Spaying-induced coat changes: the role of gonadotropins, GnRH and GnRH treatment on the hair cycle of female dogs. *Vet Dermatol* 19:77-87, 2008.
78. Lombardi P, Florio S, Pagnini U, et al: Ovarian function suppression with a GnRH analogue: D-ser(But[t])[6]-Arzgly[10]-LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer. *J Vet Pharmacol Ther* 22:56-61, 1999.
79. Pagnini U, Florio S, Crispino L, et al: Direct effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist on the growth of canine mammary tumour cells. *J Cell Biochem* 85:470-481, 2002.
80. Munson L, Bauman JE, Asa CS, et al: Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *J Reprod Fertil Suppl* 57:269-273, 2001.
81. Toydemir TSF, Kilcarslan MR, Olgac V: The effects of GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Proceedings of the 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction and 6th Biannual EVSSAR Congress*, 2008.
82. Rubion S, Driancourt MA: Controlled delivery of a GnRH agonist by a silastic implant (Gonazon) results in long-term contraception in queens. *Reprod Domest Anim* 44 Suppl 2:79-82, 2009.
83. Goericke-Pesch S, Georgiev P, Wehrend A: The use of Suprelorin® in tom cats and queens. *The European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, Symposium Deslorelin: 12-14*, 2010.
84. Goericke-Pesch S, Georgiev P, Antonov A, et al: Clinical efficacy of a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin, Suprelorin®, regarding suppression of reproductive function in tomcats. *Theriogenology* 75:803-810, 2011.
85. Goericke-Pesch S, Wehrend A: GnRH-Agonisten in der Reproduktionsmedizin beim Kleintier - eine Übersicht. *Tierärztliche Praxis* 37 (K):410-418, 2009.
86. Bernard SL, Leathers CW, Brobst DF, et al: Estrogen-induced bone marrow depression in ferrets. *Am J Vet Res* 44:657-661, 1983.
87. Kociba GJ, Caputo CA: Aplastic anemia associated with estrus in pet ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 178:1293-1294, 1981.
88. Rosenthal KL, Peterson ME: Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 209:1097-1102, 1996.
89. Rosenthal KL, Peterson ME, Quesenberry KE, et al: Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc* 203:271-275, 1993.
90. Weiss CA, Scott MV: Clinical aspects and surgical treatment of hyperadrenocorticism in the domestic ferret: 94 cases (1994-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 33:487-493, 1997.
91. Schoemaker NJ, Kuijten AM, Galac S: Luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome in a pet ferret (*Mustela putorius furo*). *Domest Anim Endocrinol* 34:278-283, 2008.

92. Schoemaker NJ, Teerds KJ, Mol JA, et al: The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol Cell Endocrinol* 197:117-125, 2002.
93. Wagner RA, Bailey EM, Schneider JF, et al: Leuprolide acetate treatment of adrenocortical disease in ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 218:1272-1274, 2001.
94. Wagner RA, Piche CA, Jöchle W, et al: Clinical and endocrine responses to treatment with deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease. *Am J Vet Res* 66:910-914, 2005.
95. Schoemaker NJ, van Deijk R, Muijlaert B, et al: Use of a gonadotropin releasing hormone agonist implant as an alternative for surgical castration in male ferrets (*Mustela putorius furo*). *Theriogenology* 70:161-167, 2008.
96. Prohaczik A, Kulcsar M, Trigg T, et al: Comparison of four treatments to suppress ovarian activity in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 166:74-78.
97. D'Occhio MJ, Fordyce G, Whyte TR, et al: Use of GnRH agonist implants for long-term suppression of fertility in extensively managed heifers and cows. *Anim Reprod Sci* 74:151-162, 2002.
98. Herschler RC, Vickery BH: Effects of (DTrp6-Des-Gly10-ProNH29)-luteinizing hormone-releasing hormone ethylamide on the estrous cycle, weight gain, and feed efficiency in feedlot heifers. *Am J Vet Res* 42:1405-1408, 1981.
99. McNeilly AS, Fraser HM: Effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist-induced suppression of LH and FSH on follicle growth and corpus luteum function in the ewe. *J Endocrinol* 115:273-282, 1987.
100. Dobson H: Effects of chronic treatment with a GnRH agonist on oestrous behaviour and on the secretion of LH and progesterone in the ewe. *Theriogenology* 24:1-11, 1985.
101. Brüssow KP, Schneider F, Kanitz W: Die Applikation von GnRH-Agonisten beeinflusst bei Jungsauen die zyklische Gonadotropinausschüttung. *Tierärztliche Praxis* 24:248-255, 1996.
102. Baker DL, Wild MA, Conner MM, et al: Effects of GnRH agonist (leuprolide) on reproduction and behaviour in female wapiti (*Cervus elaphus nelsoni*). *Reprod Suppl* 60:155-167, 2002.
103. Baker DL, Wild MA, Connor MM, et al: Gonadotropin-releasing hormone agonist: a new approach to reversible contraception in female deer. *J Wildl Dis* 40:713-724, 2004.
104. Bertschinger HJ, Trigg TE, Jöchle W, et al: Induction of contraception in some African wild carnivores by downregulation of LH and FSH secretion using the GnRH analogue deslorelin. *Reprod Suppl* 60:41-52, 2002.
105. Herbert CA, Trigg TE, Cooper DW: Effect of deslorelin implants on follicular development, parturition and post-partum oestrus in the tammar wallaby (*Macropus eugenii*). *Reproduction* 127:265-273, 2004.

106. Eymann J, Herbert CA, Thomson BP, et al: Effects of deslorelin implants on reproduction in the common brushtail possum (*Trichosurus vulpecula*). *Reprod Fertil Dev* 19:899-909, 2007.
107. Metrione LC, Verstegen JP, Heard DJ, et al: Preliminary evaluation of deslorelin, a GnRH agonist for contraception of the captive variable flying fox *Pteropus hypomelanus*. *Contraception* 78:336-345, 2008.
108. Herbert CA, Trigg TE, Renfree MB, et al: Long-term effects of deslorelin implants on reproduction in the female tammar wallaby (*Macropus eugenii*). *Reproduction* 129:361-369, 2005.
109. Herbert CA, Trigg TE, Cooper DW: Fertility control in female eastern grey kangaroos using the GnRH agonist deslorelin. 1. Effects on reproduction. *Wildlife Research* 33:41-46, 2006.
110. Woodward R, Herberstein ME, Herbert CA: Fertility control in female eastern grey kangaroos using the GnRH agonist deslorelin. 2. Effects on behaviour. *Wildlife Research* 33:47-55, 2006.
111. Patton ML, Bashaw MJ, del Castillo SM, et al: Long-term suppression of fertility in female giraffe using the GnRH agonist deslorelin as a long-acting implant. *Theriogenology* 66:431-438, 2006.
112. Bokser L, Zaladni A, Schally AV: Inhibition of pituitary-gonadal axis in mice by long-term administration of D-Trp-6-LHRH microcapsules. *J Reprod Fertil* 85:569-574, 1989.
113. Lunn SF, Cowen GM, Morris KD, et al: Influence of the gonad on the degree of suppression induced by an LHRH agonist implant in the marmoset monkey. *J Endocrinol* 132:217-224, 1992.
114. Wallen K, Mann DR, Davis-DaSilva M, et al: Chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment suppresses ovulation and sexual behavior in group-living female rhesus monkeys. *Physiol Behav* 36:369-375, 1986.
115. Millam JR, Finney HL: Leuprolide Acetate Can Reversibly Prevent Egg Laying in Cockatiels (*Nymphicus hollandicus*). *Zoo Biology* 13:149-155, 1994.
116. Bowles HL: Update of Management of Avian Reproductive Disease with Leuprolide Acetate. Annual Meeting of the Association of Avian Veterinarians 7-10, 2001.
117. Kubicek J: Vereinfachte Aufbereitung von Vaginalabstrichen zur hormonalen Zytodiagnostik bei der Hündin. *Kleintierpraxis* 23:259-262, 1978.
118. Meyers-Wallen VN: Unusual and abnormal canine estrous cycles. *Theriogenology* 68:1205-1210, 2007.
119. Plumb DC: *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (ed 6), Ames, Iowa, Blackwell Publishing, 2008, p 360.
120. Arlt S, Spankowsky S, Heuwieser W: Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant. *N Z Vet J* 59:87-91, 2011.

121. Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS: The canine estrous cycle. In: Canine and Feline Theriogenology, Philadelphia, Saunders, 2001, pp 16-31.
122. Dürr A: Pyometra nach Östrogenbehandlung. Schweiz Arch Tierheilkd 117:349-354, 1975.
123. Niskanen M, Thrusfield MV: Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. Vet Rec 143:493-498, 1998.
124. Whitehead ML: Risk of pyometra in bitches treated for mismating with low doses of oestradiol benzoate. Vet Rec 162:746-749, 2008.
125. Teunissen GH: The development of endometritis in the dog and the effect of oestradiol and progesterone on the uterus. Acta Endocrinol (Copenh) 9:407-420, 1952.
126. Egenvall A, Hagman R, Bonnett BN, et al: Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. J Vet Intern Med 15:530-538, 2001.
127. Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K: Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. Theriogenology 70:364-374, 2008.
128. Dow C: The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. J Comp Pathol 69:237-250, 1959.
129. Fidler IJ, Brodey RS, Howson AE, et al: Relationship of estrous irregularity, pseudopregnancy, and pregnancy to canine pyometra. J Am Vet Med Assoc 149:1043-1046, 1966.
130. Hagman R, Lagerstedt AS, Hedhammar A, et al: A breed-matched case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. Theriogenology 75:1251-1257, 2011.
131. Krook L, Larsson S, Rooney JR: The interrelationship of diabetes mellitus, obesity, and pyometra in the dog. Am J Vet Res 21:120-127, 1960.
132. Janssens LA: Treatment of pseudopregnancy with bromocriptin, an ergot alkaloid. Vet Rec 119:172-174, 1986.
133. Gobello C, Baschar H, Castex G, et al: Dioestrous ovariectomy: a model to study the role of progesterone in the onset of canine pseudopregnancy. J Reprod Fertil Suppl 57:55-60, 2001.
134. Attia MA: Thirteen-weeks subcutaneous treatment with oestradiol or an oestradiol/progesterone combination in beagle bitches. Dtsch Tierarztl Wochenschr 96:399-408, 1989.
135. Houpt KA, Coren B, Hintz HF, et al: Effect of sex and reproductive status on sucrose preference, food intake, and body weight of dogs. J Am Vet Med Assoc 174:1083-1085, 1979.
136. Jeusette I, Detilleux J, Cuvelier C, et al: Ad libitum feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolites. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 88:117-121, 2004.

137. Duffy DL: Session I: Non-reproductive effects of spaying and neutering on behavior in dogs, Proceedings, Alliance for Contraception in Cats & Dogs, Alexandria, USA, 2006.
138. Niepel G: Kastration beim Hund, Chancen und Risiken- eine Entscheidungshilfe, Beck A (ed), Kosmos, 2007.
139. Niepel G: Die Bielefelder Kastrationsstudie, Kastration - verteufeln oder lobpreisen? Die Frage nach einer empirisch gestützten Antwort auf die Frage nach dem Pro und Contra einer Kastration bei Hündinnen und Rüden, Bielefeld, Eigenverlag, 2003.
140. Le Roux PH: Thyroid status, oestradiol level, work performance and body mass of ovariectomised bitches and bitches bearing ovarian autotransplants in the stomach wall. J S Afr Vet Assoc 54:115-117, 1983.
141. Hanstein B: Östrogenvermittelte Regulation der Energiehomöostase. Der Gynäkologe 40:599-603, 2007.
142. Jurczak A, Domośławska A, Janowski T, et al: Treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) in dogs using GnRH agonist implant Suprelorin®- preliminary results, Proceedings, 7th EVSSAR Congress, Louvain-La-Neuve, Belgium, 2010.
143. Ström Holst B, Jigler E, Hagman R, et al: Deslorelin treatment of male dogs, Proceedings, 7th EVSSAR Congress, Louvain-La-Neuve, Belgium, 2010.
144. Martin LJ, Siliart B, Dumon HJ, et al: Spontaneous hormonal variations in male cats following gonadectomy. J Feline Med Surg 8:309-314, 2006.
145. Reichler IM: Bedeutung der übergeordneten Sexualhormone in der Pathophysiologie der Kastrationsnebenwirkungen. Habilitationsschrift: Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, 2007.
146. Gobello C, Castex G, Broglia G, et al: Coat colour changes associated with cabergoline administration in bitches. J Small Anim Pract 44:352-354, 2003.
147. Craven AJ, Ormandy CJ, Robertson FG, et al: Prolactin signaling influences the timing mechanism of the hair follicle: analysis of hair growth cycles in prolactin receptor knockout mice. Endocrinology 142:2533-2539, 2001.
148. DeVito WJ, Stone S, Avakian C: Stimulation of hypothalamic prolactin release by veratridine and angiotensin II in the female rat: effect of ovariectomy and estradiol administration. Neuroendocrinology 54:391-398, 1991.
149. DeVito WJ, Avakian C, Stone S, et al: Estradiol increases prolactin synthesis and prolactin messenger ribonucleic acid in selected brain regions in the hypophysectomized female rat. Endocrinology 131:2154-2160, 1992.
150. Bratka-Robia CB, Egerbacher M, Helmreich M, et al: Immunohistochemical localization of androgen and oestrogen receptors in canine hair follicles. Vet Dermatol 13:113-118, 2002.
151. Pluhar GE, Memon MA, Wheaton LG: Granulosa cell tumor in an ovariohysterectomized dog. J Am Vet Med Assoc 207:1063-1065, 1995.

152. Weaver AD: Survey with follow-up of 67 dogs with testicular sertoli cell tumours. *Vet Rec* 113:105-107, 1983.
153. Baker K: Hormonal alopecia in dogs and cats. *In Pract* 8:71-78, 1986.
154. Reichler IM, Barth A, Hubler M, et al: Effect on Urodynamic Parameters of Spayed Continent and Incontinent Bitches by the treatment of Depot Preparations of GnRH Analogues. *Reprod Domest Anim* 39:260, 2004.
155. Odendaal JS, Meintjes RA: Neurophysiological correlates of affiliative behaviour between humans and dogs. *Vet J* 165:296-301, 2003.
156. Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, et al: Prolactin, Oxytocin, and the development of paternal behavior across the first six months of fatherhood. *Horm Behav* 58:513-518, 2010.
157. Cudd Wirant S, Halvorsen KT, McGuire B: Preliminary observations on the urinary behaviour of female Jack Russell Terriers in relation to stage of the oestrous cycle, location, and age. *Appl Anim Behav Sci* 106:161-166, 2007.
158. Olson PN, Bowen RA, Behrendt MD, et al: Concentrations of testosterone in canine serum during late anestrus, proestrus, estrus, and early diestrus. *Am J Vet Res* 45:145-148, 1984.
159. Heidenberger E, Unshelm J: Verhaltensveränderungen von Hunden nach Kastration. *Tierärztliche Praxis* 18:69-75, 1990.
160. Kowalewski MP, Reichler IM, Michel E, et al: Luteal and placental function in the bitch: spatio-temporal expression of prolactin receptor during pregnancy and at parturition. *Reprod Domestic Anim Suppl* 1 46:25, 2011.
161. von Heimendahl A: Clinical use of Suprelorin® to control fertility in male dogs. The European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, Symposium Deslorelin: 7-8, 2010.

7. Anhang

Anhang 1: Fragebogen

Anwendung von Suprelorin® zur Unterdrückung der Läufigkeit: Evaluation des Behandlungserfolgs

Datum der Befragung:

Tierarzt

Name: _____ Postleitzahl: _____ Ort: _____ Strasse: _____
Telefonnummer: _____ email: _____

Besitzer:

Name: _____ Postleitzahl: _____ Ort: _____ Strasse: _____
Telefonnummer: _____ email: _____

Signalement:

Name der Hündin: _____

Geburtsdatum: _____

Rasse: _____

Gewicht: _____

Haltung: ☐ als Familienhund ☐ als Arbeitshund (Verwendungszweck?):

☐ Einzelhaltung ☐ mit anderen Hunden: wenn ja: ☐ mit intakten Hündinnen

☐ mit intakten Rüden

☐ mit kastrierten Hündinnen

☐ mit kastrierten Rüden

Grund der Läufigkeitsunterdrückung mit Suprelorin® (Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ soll später evtl. zur Zucht verwendet werden
- ☐ wegen möglicher Nebenwirkungen einer Läufigkeitsunterdrückung mit herkömmlichen Hormonen (Gestagene)
- ☐ wegen Nachteilen einer Kastration:
falls ja, wegen welcher?
 - ☐ Harninkontinenz ☐ Fellveränderung ☐ aggressives Verhalten gegenüber Hündinnen
 - ☐ OP/ Anästhesierisiko
- ☐ sonstiges:.....

Vorgeschichte allgemein:

Erkrankungen in den letzten 6 Monaten vor der ersten Implantation:

☐ nein ☐ ja: wenn ja, welche?

Wurde Ihre Hündin zur Zeit der Suprelorin®-Wirkung mit Medikamenten behandelt?.....

wenn ja, mit welchen?.....

Wurde Ihre Hündin bereits einmal mit Gestagenen behandelt?.....

Frühere Verhaltensauffälligkeiten/-probleme: ☐ nein ☐ ja

wenn ja, welche?:.....

Vorgeschichte Gynäkologie:

1. Wann war Ihre Hündin das erste Mal läufig?.....
2. Wie lange dauert die Läufigkeit durchschnittlich (in Wochen, < 7 Tage=1 Wo)
☐ eine ☐ zwei ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
☐ > 10 Wochen, wenn ja: wie lange: ☐ keine Angabe
3. Wie war das durchschnittliche Läufigkeitsintervall (in Monaten)?
☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12
☐ > 12 Monate, wenn ja: wie lange: ☐ keine Angabe
4. Wie lange war das letzte Läufigkeitsintervall vor Suprelorin®-Injektion (in Monaten)?
☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12
☐ > 12 Monate, wenn ja wie lange: ☐ keine Angabe
5. Wie viele Läufigkeiten insgesamt hat die Hündin vor der ersten Behandlung durchlaufen?
☐ eine ☐ zwei ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
☐ > 10 Läufigkeiten, wenn ja wie viele: ☐ keine Angabe
6. Hat Ihre Hündin bereits geworfen?
☐ nein ☐ ja Wenn ja: a) Anzahl Würfe?.....
b) wann?.....
c) Wurfgrösse.....

Fragen zu Suprelorin®:

War der letzte Läufigkeitsverlauf vor der Suprelorin®-Implantation abweichend von den bisherigen?

- ☐ nein ☐ ja Wenn ja: wodurch unterschied sich die Läufigkeit:
☐ kürzere Dauer ☐ längere Dauer
☐ schwächere Blutung ☐ stärkere Blutung

1. Zeitpunkt der ersten Suprelorin®-Implantation
 - a) Datum der Implantation:
 - b) Wie viele Tage nach Läufigkeitseende wurde implantiert?.....
 - c) Wurde der Progesteronspiegel zuvor bestimmt?
☐ nein ☐ ja: wenn ja:
 1. Wurde der Test beim Tierarzt direkt durchgeführt (Schnelltest) ☐ nein ☐ ja:
 2. Wurde das Blut in ein Labor eingeschickt? ☐ nein ☐ ja wenn ja, in welches?.....
 3. wie hoch war der Progesteronspiegel: ng/ml
 4. wie viele Tage nach der Blutentnahme wurde implantiert (gleichentags =0).....
 - d) Wurden andere Untersuchungen zur Zyklusdiagnostik durchgeführt? ☐ nein ☐ ja:
wenn ja,
 - i) welche
 - ii) Ergebnis der Untersuchungen:.....
 - e) wo wurde implantiert?.....
 - f) welche Implantatstärke wurde verwendet? ☐ 4,7 mg ☐ 9,4 mg
 - g) Wie viele Implantate wurden bei der ersten Behandlung gesetzt? ☐ eins ☐ zwei
2. Wurde Suprelorin® bereits nachinjiziert:
☐ nein ☐ ja: wenn ja: a) wann:.....
b) Implantatstärke ☐ 4.7 mg ☐ 9.4 mg

4. Hat sich die Fellqualität Ihres Hundes nach Implantation verändert?

- ☐ nein ☐ ja: wenn ja
- a) ☐ glänzender ☐ weniger glänzend Ort:.....
- b) ☐ dunklere Fellfarbe ☐ hellere Fellfarbe Ort:.....
- c) ☐ dichteres Haar ☐ weniger dichtes Haar Ort:.....
- d) ☐ weniger Haarausfall ☐ mehr Haarausfall Ort:.....

5. Verliert Ihr Hund Harn?

- ☐ nein ☐ ja: wenn ja:
- a) wann verliert Ihr Hund Harn?
- ☐ im Liegen ☐ im Sitzen ☐ im Stehen und Laufen ☐ permanent
- ☐ im Schlaf ☐ im Wachzustand ☐ im Schlaf- und Wachzustand
- b) hat Ihr Hund bereits vor der Implantation Harn verloren?
- ☐ ja, wenn ja: wie hat sich das Harnträufeln seit der Implantation verändert? ☐ abgenommen ☐ unverändert ☐ zugenommen
- ☐ nein, wenn nein: welcher Zeitraum lag zwischen Implantation und Harnträufeln?

6. Sind nach der Implantation andere positive oder negative Veränderungen des Gesundheitszustandes aufgetreten?

- ☐ nein ☐ ja
- wenn ja welche:
- wie viel Tage nach Implantation:.....
- über welche Zeitspanne nach Implantation:

7. Haben Sie Verhaltensänderungen seit der Implantation bemerkt?

- ☐ nein ☐ ja: wenn ja:
- a) wie haben sich die Verhaltenscharakteristika seit der Behandlung geändert?

Verhaltenskriterium	Deutlich weniger stark	Etwas weniger stark	Unverändert	Stärker ausgeprägt	Deutlich stärker ausgeprägt	Keine Angabe
Temperament						
Spielfreude mit Menschen						
Spielfreude mit anderen Hunden						
Offenheit						
Markierverhalten						
Anhänglichkeit geg. Besitzer						
Bellfreude						
Folgsamkeit						
Erregbarkeit						
Betteln						
Appetit						
Ängstlichkeit gegenüber Objekten						
Aggressivität gegenüber Menschen						
Aggressivität geg. Hunden						
andere						

Besitzerzufriedenheit

1. Nur falls Verhaltensveränderungen bemerkt wurden:
Wie beurteilen Sie die **beobachteten** Verhaltensveränderungen? Waren diese erwünscht oder unerwünscht?

Verhaltensveränderung	Erwünscht	Unerwünscht	Keine Angabe
Temperament			
Spielfreude mit Menschen			
Spielfreude mit anderen Hunden			
Offenheit			
Markierverhalten			
Anhänglichkeit geg. Besitzer			
Bellfreude			
Folgsamkeit			
Erregbarkeit			
Betteln			
Appetit			
Ängstlichkeit gegenüber Objekten			
Aggressivität geg. Menschen			
Aggressivität geg. Hunden			
andere			

2. Sind Sie mit der Wirkung des Implantats zufrieden?
☐ sehr unzufrieden ☐ unzufrieden ☐ zufrieden ☐ sehr zufrieden ☐ weiss nicht
3. Werden Sie Ihre Hündin weiterhin implantieren lassen?
☐ ja ☐ nein: wenn nein: bitte nennen Sie uns die Gründe:.....

Vielen Dank für die Teilnahme an der Umfrage. Wenn Sie über die Ergebnisse der Untersuchung informiert werden möchten, werde ich Ihnen gerne eine Zusammenfassung meiner Dissertation zukommen lassen.

Zusendung erwünscht: ☐

8. Lebenslauf

Name, Vorname	Palm, Julia
Geburtsdatum	25. Februar 1984
Geburtsort	Berlin, Deutschland
Nationalität	Deutsch
08.1990-07.1996	Richard-Wagner-Grundschule, Berlin, Deutschland
08.1996-06.2003	Hans-und-Hilde-Coppi-Gymnasium, Berlin, Deutschland
17.06.2003	Abitur, Hans-und-Hilde-Coppi-Gymnasium, Berlin, Deutschland
10.2003-06.2009	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin, Deutschland
11.06.2009	Staatsexamen an der Freien Universität Berlin, Deutschland
08.2009-06.2011	Anfertigung der Dissertation unter der Leitung von PD Dr. Iris Margaret Reichler am Departement für Nutztiere, Abteilung für Kleintierfortpflanzung der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
05.2009-03.2011	Assistentin an der Abteilung für Kleintierfortpflanzung der Vetsuisse-Fakultät Zürich

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt:

Frau PD Dr. Iris Reichler für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Übernahme des Referates und die hilfsbereite Unterstützung,

Herrn Prof. Dr. Thomas A. Lutz für die Übernahme des Korreferates,

Herrn Prof. Dr. Michael Hässig und Frau Dr. Sonja Hartnack für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung,

Frau Dr. Madeleine Hubler für die Hilfestellung in der englischen Sprache,

allen übrigen und ehemaligen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Kleintierfortpflanzung, insbesondere Fabienne Bitterli, Stefanie Feldmann, Christine Eckrich Specker, Erika Michel und Reto Fritsche für die Motivation und das wunderbare Arbeitsklima,

der Virbac Schweiz AG für die finanzielle Unterstützung des Projektes,

den praktizierenden Tierärzten: Frau Prof. Susi Arnold, Frau Silke Frohloff, Herrn Dr. Thomas Rieker, Frau Bettina Franz, Dres. Felix und Elisabeth Goldinger, Herrn Dr. Sebastian Arlt, Herrn Dr. Martin Keiser, Frau Dr. Beatrice Burkhardt, Frau Dr. Anne Maurer, Dres. Daniel und Carla Leutenegger, Frau Dr. Christina Gysling, Frau Yvonne Jaussi, Herrn Dr. Andreas Löhner, Frau Dr. Gertrud Hartmeier, Herrn Dr. Lorenz Jöhr, Herrn Dr. Josef Rappo, Frau Dr. Denise Lombard, Herrn Dr. Kaspar Rohner, Herrn Dr. Reto Meier und Herrn Dr. Enrico Clavadetscher für die freundliche Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Fälle,

allen Patientenbesitzern für die geduldige und bereitwillige Auskunft über ihre Tiere,

meiner Hündin Maxi für die Inspiration bei der Berufswahl,

Frau Rosemarie und Cornelia Seithe, die mich in meiner Entscheidung bestärkten

und ganz besonders Robert und meiner Familie für die unermüdliche Unterstützung während meiner Ausbildungszeit.